

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Januar 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/006438 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 235/26**, 235/28, 235/30, A61K 31/4184, A61P 31/00, 37/06, 37/08, C07D 401/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07561

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juli 2002 (05.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 35 050.3 9. Juli 2001 (09.07.2001) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
|DE/DE|; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

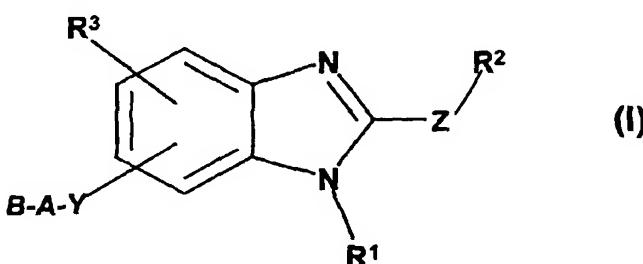
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES FOR TREATING MICROGLIA-ACTIVATION ASSOCIATED DISEASES SUCH AS INFLAMMATORY, ALLERGIC, INFECTIOUS OR AUTOIMMUNE DISEASES

(54) Bezeichnung: BENZIMIDAZOLDERivate ZUR BEHANDLUNG VON MIKROGLIA-AKTIVIERUNG ASSOZIERTEN ERKRANKUNGEN WIE INFLAMMATORISCHE, ALLERGISCHE, INFektiöSE ODER AUTOIMMUNE ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to novel benzimidazole derivatives with general formula (I), whereby the radicals R¹, R², R³, A, B, Y and Z have the meanings as cited in the description and in the claims. The invention also relates to the use of these compounds for producing a medicament used for the treatment and prophylaxis of diseases associated with a microglia-activation, and to pharmaceutical preparations containing these compounds.

WO 03/006438 A1

Erfahrung betrifft neuartige Benzimidazolderivate mit der allgemeinen Formel I, wobei die Reste R¹, R², R³, A, B, Y und Z die in der Beschreibung und den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von mit Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen sowie pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten.

(57) Zusammenfassung: Die

BENZIMIDAZOLDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON MIKROGLIA-AKTIVIERUNG ASSOZIIERTEN ERKRANKUNGEN WIE INFLAMMATORISCHE, ALLERGISCHE, INFektiöSE ODER AUTOIMMUNE ERKRANKUNGEN

5 Die Erfindung betrifft neue Benzimidazolderivate und die Verwendung von Benzimidazolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind, sowie pharmazeutische Präparate, die die neuen Benzimidazolderivate enthalten.

10 Nahezu alle degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind mit einer chronischen Entzündung verbunden. Ein zentraler Schritt des Entzündungsgeschehens ist die Aktivierung von mononukleären phagozytären Zellen, den Mikroglia. Dies erfolgt beispielsweise bei der Alzheimerschen 15 Krankheit durch die senilen Plaques, bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch ein Prion-Protein und beim ischämischen Schlaganfall durch abgestorbene Zellen. Die Mikroglia können über einen längeren Zeitraum in dem aktivierte Zustand bleiben, in dem sie verschiedene Entzündungsfaktoren, beispielsweise reaktive Sauerstoff/Stickstoff-Intermediate, Proteasen, Cytokine, Komplement- 20 Faktoren und Neurotoxine produzieren und sekretieren. Diese wiederum bewirken neuronale Dysfunktion und Degeneration.

Zur Behandlung von Entzündungen und der Artheriosklerose sind u.a. Benzimidazolderivate als Wirkstoffe vorgeschlagen worden:

25 Beispielsweise sind in EP 0 104 727 A1 Benzimidazolderivate angegeben, die in 1-Stellung nicht substituiert sind und in 2-Stellung eine Alkylgruppe aufweisen. Substituenten am Benzolring der Derivate sind u.a. Pyridyloxy-, Pyridylalkyl-, Pyridylalkyloxy- und PyridyloxyalkandiyiL-Reste.

30 In WO 01/21634 A1 sind ferner Benzimidazolderivate beschrieben, die in 1-Stellung eine Alkandiylamidogruppe, in 2-Stellung u.a. einen substituierten

-2-

Phenyl- oder Heteroaryl-Rest und am anellierten Benzolring u.a. mindestens mit einem substituierten Alkoxy-, Alkylamino-, Alkylsulfonyl- und Alkylsulfoxid-Rest substituiert sein können. Es wird angegeben, dass diese Substanzen für eine Vielzahl möglicher Indikationen als Wirkstoff in Arzneimittelzubereitungen

5 eingesetzt werden können.

In US-A-5,552,426 sind substituierte Benzimidazole angegeben, die in 1-Stellung u.a. einen Phenyl- oder Naphthylrest und in 2-Stellung u.a. einen Phenyl- oder Heterocyclusrest aufweisen. Der anellierte Benzolring der

10 Benzimidazole ist vorzugsweise mit einem Alkoxy- oder Aminoalkoxyrest substituiert. Derartigen Verbindungen wird eine Wirksamkeit gegen Erkrankungen zugeschrieben, die auf einer mit einem β -Amyloid-Peptid assoziierten Neurotoxizität beruhen.

15 In WO 97/12613 A1 sind verschiedene entzündungshemmende und Artheriosklerose verhindernde Mittel beschrieben. Beispielsweise werden Benzimidazolderivate als Wirkstoffe angegeben, die in 1-Stellung u.a. mit einem Phenyl- oder substituierten Phenylrest und in 2-Stellung mit einem Alkoxyrest substituiert sind. Substituenten am Benzolring der Wirkstoffverbindungen können u.a. Alkyl-, Nitro-, Halogeno-, Alkoxy-, Amino-, Ester-, Amid-, Alkandiyalkoxy- und Alkandiyaminoreste sein.

20 In EP 0 520 200 A2 sind Benzimidazolderivate angegeben, die in 1-Stellung substituierte Arylreste und in 2-Stellung einfach-, zweifach-substituierte oder unsubstituierte Aminogruppen aufweisen. Der Benzolring des Benzimidazolgrundgerüsts kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Cyano substituiert sein. Diese Verbindungen dienen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer verstärkten Aktivierung von Ca-Kanälen verbunden sind.

30

In WO 97/33873 A1 sind ebenfalls Benzimidazolderivate angegeben, die zur Behandlung von Zystitis eingesetzt werden. Diese Verbindungen können in 1-

-3-

Stellung u.a. Phenyl-, Naphthyl- und ungesättigte Heterocyclusreste aufweisen. In 2-Stellung können die Derivate mit Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Naphthylalkoxy-, Heterocyclusalkoxy- oder ungesättigten Heterocyclusalkoxyresten substituiert sein. Der Benzolring des Grundgerüstes der Derivate kann mit Nitro-, Alkanoyl-,
5 Amino-, Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Heterocyclus-, ungesättigten Heterocyclus-, Halogeno-, Alkylthio-, Hydroxyalkylidenyl-, Hydroxyalkylidenylamino-, Ami-
noalkylidenyl-, Aminoalkoxy-, Hydroxyalkyl-, Heterocyclusalkoxy-,
Aminoalkylidenyl- oder Trifluormethylresten substituiert sein.

10 In EP 0 531 883 A1 sind kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen angegeben, beispielsweise substituierte Benzimidazolderivate, wobei diese Verbindungen gemäß der allgemeinen Beschreibung der Verbindungen in 1-Stellung vorzugsweise mit einem substituierten Alkylrest und in 2-Stellung beispielsweise mit einem O-Alkandiyl-, S-Alkandiyl-, NH-Alkandiyl-, N(Alkyl)-
15 Alkandiyl-, SO-Alkandiyl- oder SO₂-Alkandiylrest substituiert sind. Der anellierte Benzolring kann danach u.a. mit einer Alkylenoxy-, Alkylenamino- oder Alkylenamidogruppe mit endständiger Carboxylgruppe substituiert sein. Bevorzugt sind solche Verbindungen umfasst, die in 1-Stellung unsubstituiert sind oder eine Alkylgruppe tragen. In den sehr zahlreichen Beispielen werden
20 jedoch ausschliesslich Verbindungen genannt, die in 1-Stellung einen Aryl- oder Heterocyclusrest, insbesondere Phenylrest, oder einen Alkylrest tragen. Die beschriebenen Verbindungen sollen antithrombische Wirksamkeit aufweisen.

25 In den vorstehend angegebenen Druckschriften wird ausschliesslich angegeben, dass die beschriebenen Wirkstoffe zur Behandlung von Thrombosen, der Arteriosklerose, der Zystitis und von mit einem β -Amyloid-Peptid sowie von mit einer verstärkten Aktivierung von Ca-Kanälen verbundenen Erkrankungen geeignet sind. Ein Effekt der Benzimidazolderivate
30 auf Mikroglia ist aus den Dokumenten dagegen nicht bekannt.

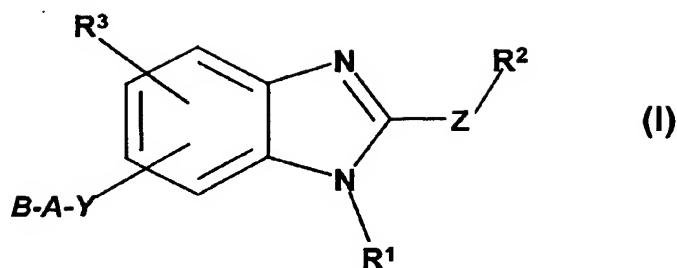
-4-

Für eine mögliche Therapie der Neuroinflammation sind bisher nicht-steroidale Entzündungshemmer (COX II Inhibitoren) [McGeer, P.L., Roger, *Neurology*, 42, 447-449 (1992), Rogers, J., Kirby, L.C., Hempler, S.R., Berry, D.L., McGeer, P.L., Kaszniak, A.W., Zalinski, J., Cofield, M., Mansukhani, L., Wilson, P., 5 Kogan, F., *Neurology*, 43, 1609-1611 (1993), Andersen, K., Launer, L.J., Ott, A., Hoes, A.W., Breteler, M.M.B., Hofman, A., *Neurology*, 45, 1441-1445 (1995), Breitner, J.C.S., Gau, B.A., Welsh, K.A., Plassman, B.L., McDonald, W.M., Helms, M.J., Anthony, J.C., *Neurology*, 44, 227-232 (1994), The 10 Canadian Study of Health and Aging, *Neurology*, 44, 2073-2079 (1994)], Cytokin-Modulatoren [McGeer, P.L., McGeer, E.G., *Brain Res. Rev.*, 21: 195- 218 (1995), McGeer, E.G., McGeer, P.L., *CNS Drugs*, 7, 214-228 (1997), Barone, F.C. and Feuerstein, G.Z., *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19, 819-834 (1999)] und Komplement-Kaskaden-Inhibitoren [Chen, S., 15 Frederickson, R.C.A., and Brunden, K.R., *Neurobiol. Aging* (1996), McGeer, E.G., McGeer, P.L., *Drugs*, 55: 739-746 (1998)] beschrieben worden.

Der vorliegenden Erfindung liegt das Problem zugrunde, dass die bekannten Substanzen die Synthese oder die Wirkung einzelner Entzündungsfaktoren hemmen, ohne dass jedoch das Entzündungsgeschehen in einem früheren 20 Schritt gehemmt wird. Von daher besteht die Aufgabe, Substanzen zu finden, die einen früheren Schritt im Entzündungsgeschehen hemmen und damit die Entstehung oder Wirkung vieler Entzündungsfaktoren verhindern.

Das Problem wird gelöst durch neuartige Benzimidazolderivate gemäß 25 Anspruch 1, weiterhin durch eine Verwendung der erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von mit Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen und zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen sowie pharmazeutische Präparate, enthaltend die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate.

30 Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate weisen folgende allgemeine Strukturformel I auf:



Darin sind:

10 ***R*¹** eine Arylgruppe oder eine fünf- oder sechsgliedrige Heteroarylgruppe mit einem oder zwei Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei Resten unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
 15 F, Cl, Br,
 C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴,
 C(NR⁴)NR⁴R⁴,
 X-OH, X-OR⁴, X-OCOR⁴, X-OCONHR⁴,
 X-COR⁴, X-C(NOH)R⁴,
 20 X-CN, X-COOH, X-COOR⁴, X-CONH₂, X-CONR⁴R⁴, X-CONHR⁴,
 X-CONHOH,
 X-SR⁴, X-SOR⁴, X-SO₂R⁴,
 SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴,
 NO₂, X-NH₂, X-NHR⁴, X-NR⁴R⁴, X-NHSO₂R⁴, X-NR⁴SO₂R⁴,
 25 X-NHCOR⁴, X-NHCOOR⁴, X-NHCONHR⁴ und

-6-

***R*⁴,**

wobei ***X*** eine Bindung, CH₂, (CH₂)₂ oder CH(CH₃) ist,
wobei ferner die Reste ***R*⁴** und ***R*⁶** gemäß den weiter unten
angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt

5 werden und

wobei zwei Substituenten an ***R*¹**, wenn sie zueinander orthoständig
sind, jeweils so miteinander verknüpft sein können, dass sie
gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-1,2-diylbisoxy-, Propan-
1,3-diyli- oder Butan-1,4-diyli gruppe bilden,

10

Z NH, ***NR*²**, O, S, SO oder SO₂, wobei ***R*²** die nachfolgend
angegebene Bedeutung hat,

***R*²** und ***R*²** unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der
15 Gruppe, umfassend:
C₁₋₄-Perfluoralkyl, C₁₋₆-Alkyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇ Cycloalkyl),
(C₀₋₃-Alkandiyl-Aryl) und (C₀₋₃-Alkandiyl-Heteroaryl),
wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder
zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
20 N, S und O, und
wobei die Aryl- und Heteroarylgruppe jeweils mit bis zu zwei
Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH₃,
C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, CF₃, C₂F₅ und SO₂NH₂, substituiert
sein können und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder
25 Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen können, und
weiterhin ein Ringglied in einem fünfgliedrigen Cycloalkyrling Ring-
N oder Ring-O sein kann und ein oder zwei Ringglieder in einem
sechs- oder siebengliedrigen Cycloalkyrling Ring-N- und/oder Ring-
O-Atome sein können, wobei die Ring-N-Atome gegebenenfalls mit
30 C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl substituiert sein können,
oder wenn ***Z*** ***NR*²** ist, ***R*²** und ***R*²** gemeinsam mit ***Z*** einen fünf- bis
siebengliedrigen heterocyclischen Ring bilden, wobei ferner der

-7-

heterocyclische Ring ein weiteres N-, O- oder S-Atom enthalten und optional substituiert sein kann mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₄-Alkyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₁₋₃-Alkoxy), C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und Aryl,

5	R^3	unabhängig voneinander ein oder zwei Reste, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
		Wasserstoff,
		F, Cl, Br,
		$OH, OR^4, OCOR^4, OCONHR^4,$
10		$COR^4,$
		$CN, COOH, COOR^4, CONH_2, CONHR^4, CONR^4R^4, CONHOH,$
		$CONHOR^4,$
		$SR^4, SOR^4, SO_2R^4, SO_2NH_2, SO_2NHR^4, SO_2NR^4R^4,$
15		$NO_2, NH_2, NHR^4, NR^4R^4,$
		$NHSO_2R^4, NR^4SO_2R^4, NHSO_2R^6, NR^4SO_2R^6,$
		$NHCOR^4, NHCOOR^4, NHCONHR^4$ und R^4 ,
		wobei die Reste R^4, R^4 und R^6 gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,
20		
	A	eine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C_{1-10} -Alkandiyl, C_{2-10} -Alkendiyl, C_{2-10} -Alkindiyl und (C_{0-3} -Alkandiyl- C_{3-7} -Cycloalkandiyl- C_{0-3} -Alkandiyl), wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkyrling ein Ringglied Ring-N oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder siebengliedrigen Cycloalkyrling ein oder zwei Ringglieder jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wobei die Ring-N-Atome gegebenenfalls mit C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkanoyl substituiert sein können, wobei in den oben genannten aliphatischen Ketten ein C-Atom gegen O, NH, $N-C_{1-3}$ -Alkyl oder $N-C_{1-3}$ -Alkanoyl ausgetauscht sein
25		
30		

-8-

kann und wobei Alkyl- oder Cycloalkylgruppen optional mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend =O, OH, O-C₁₋₃-Alkyl, NH₂, NH-C₁₋₃-Alkyl, NH-C₁₋₃-Alkanoyl, N(C₁₋₃-Alkyl)₂ und N(C₁₋₃-Alkyl)(C₁₋₃-Alkanoyl), substituiert sein können,

5

B ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R^{5'}, CONHOH, CONHOR⁵ und

Tetrazolyl,

10

jeweils gebunden an ein C-Atom der Gruppe **A**, wobei die Reste R⁵ und R^{5'} unabhängig voneinander gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen gewählt werden,

15

Y eine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴ und NSO₂R⁶, wobei R⁴ und R⁶ die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,

20

worin in den vorstehenden Resten die Reste R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} und R⁶ die folgenden Bedeutungen haben; darin sind:

25

R⁴ und R^{4'} unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl und

(C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl),

wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkyrring ein Ringglied Ring-N oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder siebengliedrigen Cycloalkyrring ein oder zwei Ringglieder jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wobei die Ring-N-Atome

30

gegebenenfalls mit C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl substituiert sein können,

-9-

R⁵ und **R^{5'}** unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, wobei ein C-Atom gegen O, S, SO, SO₂, NH, N-C₁₋₃-Alkyl oder N-C₁₋₃-Alkanoyl ausgetauscht sein kann, ferner (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl), wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied Ring-N oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder siebengliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wobei die Ring-N-Atome gegebenenfalls mit C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl substituiert sein können, sowie ferner (C₀₋₃-Alkandiyl-Aryl) und (C₀₋₃-Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, OH, O-C₁₋₃-Alkyl, NH₂, NH-C₁₋₃-Alkyl, NH-C₁₋₃-Alkanoyl, N(C₁₋₃-Alkyl)₂, N(C₁₋₃-Alkyl)(C₁₋₃-Alkanoyl), COOH, CONH₂ und COO-C₁₋₃-Alkyl, und alle zuvor genannten Aryl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, N(CH₃)₂, CF₃, C₂F₅ und SO₂NH₂, substituiert sein können und/oder auch eine anellierte Methandiylibisoxy- oder Ethan-1,2-diylibisoxygruppe tragen können, oder **R⁵** und **R^{5'}** gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von **B** einen fünfbis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C₁₋₄-Alkyl, (C₀₋₂-Alkandiyl-C₁₋₄-Alkoxy), C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl oder Aryl,

30 **R⁶** ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend (C₀₋₃-Alkandiyl-Aryl) und (C₀₋₃-Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält,

-10-

ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, N(CH₃)₂, CF₃, C₂F₅ und SO₂NH₂,
5 und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxo Gruppe tragen können.

Bevorzugt sind solche Benzimidazolderivate, bei denen der Substituent **B-A-Y** an die 6-Position des Benzimidazols gebunden ist.

10

Bevorzugt sind ferner solche Benzimidazolderivate, bei denen **Z** die Bedeutung NH, NR², S, SO oder SO₂ hat.

15

Die vorliegende Erfindung umfasst auch physiologisch verträgliche Salze sowie Ester der vorgenannten Verbindungen, insbesondere die Säuresalze der Stickstoffbasen der erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate, ferner die Salze von Carbonsäuren der erfindungsgemäßen Derivate mit Basen sowie die Ester der Carbonsäuren der Derivate sowie von Carbonsäuren, die von Carbonsäure-Derivaten abgeleitet sind, etwa von Carbonäureamiden.

20

Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate können ein chirales Zentrum oder mehrere chirale Zentren aufweisen, so dass die Verbindungen in mehreren isomeren Formen auftreten können. Die Verbindungen der Formel I können auch als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere vorliegen. Die Erfindung umfasst auch alle möglichen Isomeren, wie E- und Z-Isomere, S- und R-Enantiomere, Diastereomere, Razemate und Gemische derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen. Alle diese isomeren Verbindungen sind – auch wenn jeweils nicht ausdrücklich angegeben – Bestandteil der vorliegenden Erfindung. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

-11-

Die in den erfindungsgemäßen Benzimidazol-Verbindungen enthaltenen Heteroarylgruppen sind aus fünf oder sechs Gerüstatomen aufgebaut und können ein oder zwei Heteroatome enthalten. Heteroatome sind Sauerstoff (O), Stickstoff (N) und Schwefel (S). Beispiele für Heteroarylgruppen sind Pyrrolyl, 5 Thienyl, Furanyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl. Wenn die Heteroarylgruppen Teil von R^1 oder R^2 sind, wird die Gruppe über ein C-Atom an das jeweilige N-Atom des Benzimidazolgerüsts bzw. an den Substituenten Z gebunden.

10

Als Arylreste kommen vor allem der Phenylrest, aber auch der Naphthylrest in Frage. Die Aryl- und Heteroarylreste können in beliebiger Weise an das Benzimidazol-Grundgerüst oder eine andere Gruppe gebunden sein, beispielsweise als 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl, 2-Thienyl, 3-15 Thienyl, 3-Furyl oder 2-Pyridiminyl.

Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *sek*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *sek*-Pentyl, *tert*-Pentyl, *neo*-Pentyl, *n*-Hexyl, *sek*-Hexyl, Heptyl, 20 Octyl, Nonyl, Decyl. Auch die höheren Homologen umfassen jeweils sowohl die linearen als auch die verzweigten Alkylgruppen, also beispielsweise 2-Ethylhexyl für Octyl und 3-Propyl-hexyl für Nonyl.

25

Alkenylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Vinyl, 2-Propenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl und 3-Methyl-2-propenyl Akenylreste im erfindungsgemäßen Sinne.

30

Alkinylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele hierfür sind Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl und 2-Butinyl.

Unter Cycloalkylgruppen sind jeweils vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen (entspricht C₃₋₇-Cycloalkyl).

5

Als gesättigter heterocyclischer Ring bzw. als Cycloalkyl mit einem oder mehreren Heteroatomen werden beispielsweise genannt: Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Morpholin, Piperazin, Hexahydroazepin sowie 2,6-Dimethylmorpholin, N-Phenyl-piperazin, Methoxymethyl-pyrrolidin, wobei die Verknüpfung mit einem dem Ring benachbarten C-Atom über gegebenenfalls vorhandene Ring-N-Atome erfolgen kann.

In der Erfindungsbeschreibung genannte Alkandiyl-, Alkendiyl-, Alkindiyl- und Cyloalkandiyl-Reste sind gleichbedeutend mit Alkylen, Alkenylen, Alkinylen und Cycloalkylen. Soweit in den allgemeinen Formeln der Alkandiylreste die Anzahl der enthaltenen C-Atome angegeben ist und als untere Bereichsgrenze dieser Anzahl der Wert 0 angegeben ist, ist dieser Alkandiylrest im jeweiligen Falle nicht enthalten.

20 Als Alkane, Alkene und Alkine für A werden beispielsweise genannt: geradkettiges oder verzweigtes Alkandiyl mit einem bis acht C-Atomen, beispielsweise Methandiyl, Ethandiyl, Propandiyl, Butandiyl, Pentandiyl, Hexandiyl, ferner 1-Methylethandiyl, 1-Ethylethandiyl, 1-Methylpropandiyl, 2-Methylpropandiyl, 1-Methylbutandiyl, 2-Methylbutandiyl, 1-Ethylbutandiyl, 25 2-Ethylbutandiyl, 1-Methylpentandiyl, 2-Methylpentandiyl, 3-Methylpentandiyl sowie analoge Verbindungen.

Geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl und Alkindiyl mit zwei bis acht C-Atomen sind Alkendiylgruppen bzw. Alkindiylgruppen mit Doppel- und Dreifachbindungen in allen möglichen Positionen sowie mit allen möglichen Methyl- oder Ethylsubstitutionen. In diesen Resten können jeweils ein oder zwei C-Atome gegen O, NH, N-C₁₋₃-Alkyl oder N-C₁₋₃-Alkanoyl ausgetauscht sein,

-13-

wobei die ausgetauschte Gruppe durch mindestens zwei C-Atome von Y getrennt ist.

Wenn zwei Reste orthoständig stehen, können sie mit dem benachbarten

- 5 Aromaten einen gemeinsamen Ring bilden. Verbindungen, in denen N-, O- oder S-Atome an olefinische oder acetylenische Mehrfachbindungen gebunden sind, oder in denen mehrere N-, O-, S- oder Halogenatome an das gleiche aliphatische C-Atom gebunden sind, oder in denen N-, O- oder S-Atome unmittelbar aneinander gebunden sind, sind ausgenommen, sofern diese
- 10 Verknüpfungen nicht explizit, etwa in den im Anspruch genannten funktionellen Gruppen oder in Heteroaromaten definiert sind.

Die physiologisch verträglichen Säuresalze der Stickstoffbasen der erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate können mit anorganischen und

- 15 organischen Säuren gebildet werden, beispielsweise mit Oxalsäure, Milchsäure, Citronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, *p*-Toluolsulfonsäure und Methansulfonsäure.

20 Zur Salzbildung von Säuregruppen, insbesondere Carbonsäuregruppen, sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind, wie beispielsweise Alkalihydroxide, insbesondere Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, ferner Ammoniak, sowie Amine, wie

- 25 Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin und Tris-(hydroxymethyl)-methylamin.

Zur Esterbildung sind alle niederen einwertigen, zweiwertigen und dreiwertigen Alkohole geeignet, insbesondere Methanol, Ethanol, *iso*-Propanol und *tert*-

- 30 Butanol sowie Ethylenglykol und Glycerin.

-14-

Bevorzugt sind Benzimidazole mit der allgemeinen Formel I, in denen die nachfolgend angegebenen Reste und Gruppen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen haben:

5 R' eine Phenylgruppe, die mit bis zu zwei Resten unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
 F, Cl, Br,
 $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR'$, $C(NH)NR'R''$, $C(NR')NH_2$, $C(NR')NHR'$,
 10 $C(NR')NR'R''$,
 OH, OR' , $OCOR'$, $OCONHR'$,
 COR' , $C(NO)R'$,
 CN, COOH, $COOR'$, CONH₂, $CONR'R''$, $CONHR'$, CONHOH,
 SR' , SOR' , SO_2R' ,
 15 SO_2NH_2 , SO_2NHR' , $SO_2NR'R''$,
 NO_2 , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $NHCONHR'$ und
 R' ,
 wobei die Reste R' und R'' gemäß nachstehend angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden und
 20 wobei zwei Substituenten an R' so miteinander verknüpft sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-1,2-diylbisoxy-, Propan-1,3-diy- oder Butan-1,4-diygruppe bilden, wenn sie zueinander orthoständig sind,

25 Z dasselbe wie weiter oben angegeben,

R^2 und R^2' dasselbe wie weiter oben angegeben,

30 R^3 ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 , OH, OR' , $NHSO_2R^6$ und $NHCOR'$,
 wobei R^4 und R^6 die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,

A dasselbe wie weiter oben angegeben,

B ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR⁵,
5 CONH₂, CONHR⁵ und CONR⁵R^{5'}, jeweils gebunden an ein C-Atom
der Gruppe **A**,
wobei die Reste **R**⁵ und **R**^{5'} gemäß den weiter unten angegebenen
Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,

10 **Y** O

worin in den vorstehenden Resten die Reste **R**⁴, **R**^{4'}, **R**⁵, **R**^{5'} und **R**⁸
die folgenden Bedeutungen haben; darin bedeuten:

15 **R**⁴ und **R**^{4'} dasselbe wie weiter oben angegeben,

R⁵ und **R**^{5'} unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der
Gruppe, umfassend C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, wobei ein
C-Atom gegen O, S, SO, SO₂, NH, N-C₁₋₃-Alkyl oder N-C₁₋₃-Alkanoyl
20 ausgetauscht sein kann, ferner (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl),
wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkyrlring ein Ringglied Ring-N
oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder siebengliedrigen
Cycloalkyrlring ein oder zwei Ringglieder jeweils Ring-N- und/oder
Ring-O-Atome sein können, wobei die Ring-N-Atome
25 gegebenenfalls mit C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl substituiert sein
können, sowie ferner (C₀₋₃-Alkandiyl-Phenyl) und
(C₀₋₃-Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder
sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält,
ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O,
30 wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit einem
Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, OH, O-C₁₋₃-
Alkyl, NH₂, NH-C₁₋₃-Alkyl, NH-C₁₋₃-Alkanoyl, N(C₁₋₃-Alkyl)₂, N(C₁₋₃-

-16-

Alkyl)(C₁₋₃-Alkanoyl), COOH, CONH₂ und COO-C₁₋₃-Alkyl, und alle
 zuvor genannten Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei
 Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH₃,
 C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, N(CH₃)₂, CF₃, C₂F₅ und SO₂NH₂,
 5 substituiert sein können und/oder auch eine anellierte
 Methandiybisoxy- oder Ethan-1,2-diybisoxygruppe tragen können,
 oder **R**⁵ und **R**^{5'} gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von **B** einen fünf-
 bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten
 10 heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-
 Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C₁₋₄-Alkyl,
 (C₀₋₂-Alkandiyl-C₁₋₄-Alkoxy), C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl
 oder Phenyl,

R⁶ 15 eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe
 fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält,
 ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei die
 Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert
 sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br,
 CH₃, C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, N(CH₃)₂, CF₃, C₂F₅ und
 20 SO₂NH₂, oder auch eine anellierte Methandiybisoxy- oder Ethan-
 1,2-diybisoxygruppe tragen können.

Insbesondere bevorzugt sind Benzimidazole mit der allgemeinen Formel I, in
 denen die nachfolgend angegebenen Reste und Gruppen unabhängig
 25 voneinander die folgenden Bedeutungen haben:

R' 30 eine Phenylgruppe, die mit bis zu zwei Resten unabhängig
 voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe,
 umfassend:
 F, Cl, Br,
 C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴,
 C(NR⁴)NR⁴R⁴,

-17-

OH, OR^4 , $OCOR^4$, $OCONHR^4$,
 COR^4 , $C(NOH)R^4$,

CN, COOH, $COOR^4$, $CONH_2$, $CONR^4R^4'$, $CONHR^4$, CONHOH,
 SR^4 , SOR^4 , SO_2R^4 ,

5 SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4'$,
 NO_2 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^4' , $NHCONHR^4$ und
 R^4 ,

10 wobei die Reste R^4 und R^4' gemäß nachstehend angegebenen
Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden und
wobei zwei Substituenten an R^4 so miteinander verknüpft sein
können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxo-, Ethan-1,2-
diylbisoxo-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden,
wenn sie zueinander orthoständig sind,

15 **Z** dasselbe wie weiter oben angegeben,

R^2 und $R^{2'}$ unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der
Gruppe, umfassend:

20 C_{1-4} -Perfluoralkyl, C_{1-6} -Alkyl, (C_{0-3} -Alkandiyl-Aryl) und
(C_{0-3} -Alkandiyl-Heteroaryl),
wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder
zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
N, S und O, und

25 wobei die Aryl- und Heteroarylgruppe jeweils mit bis zu zwei
Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH_3 ,
 C_2H_5 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 , NO_2 , CF_3 , C_2F_5 und SO_2NH_2 , substituiert
sein können

30 oder wenn **Z** $NR^{2'}$ ist, R^2 und $R^{2'}$ gemeinsam mit **Z** einen fünf- bis
siebengliedrigen heterocyclischen Ring bilden, wobei ferner der
heterocyclische Ring ein zusätzliches O- oder S-Atom enthalten
und optional substituiert sein kann mit einem Rest, ausgewählt aus

-18-

der Gruppe, umfassend C₁₋₄-Alkyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₁₋₃-Alkoxy), C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Aryl,

R³ Wasserstoff,

5

A geradkettiges oder verzweigtes Alkandiyl mit bis zu 8 C-Atomen,

B ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵ und CONR⁵R^{5'}, jeweils gebunden an ein C-Atom der Gruppe **A**,

10 wobei die Reste **R⁵** und **R^{5'}** gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,

Y O

15

worin in den vorstehenden Resten die Reste **R⁴**, **R^{4'}**, **R⁵** und **R^{5'}** die folgenden Bedeutungen haben; darin bedeuten:

R⁴ und **R^{4'}** unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl und (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl),
20 wobei Alkylreste optional mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend OH, OCH₃ und SCH₃, substituiert sein können,

R⁵ und **R^{5'}** unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₀₋₃-Alkandiyl-Phenyl) und (C₀₋₃-Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält,
25 ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O,
wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, OH, O-C₁.

-19-

3-Alkyl, NH₂, NH-C₁₋₃-Alkyl, NH-C₁₋₃-Alkanoyl, N(C₁₋₃-Alkyl)₂, N(C₁₋₃-Alkyl)(C₁₋₃-Alkanoyl), COOH, CONH₂ und COO-C₁₋₃-Alkyl, und alle zuvor genannten Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, N(CH₃)₂, CF₃, C₂F₅ und SO₂NH₂, substituiert sein können und/oder auch eine anellierte Methandiylibisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxylgruppe tragen können, oder *R*⁵ und *R*^{5'} gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von *B* einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C₁₋₄-Alkyl, (C₀₋₂-Alkandiyl-C₁₋₄-Alkoxy), C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl oder Phenyl.

5

10

15

20

25

30

*R*¹ ist insbesondere Phenyl oder Methylphenyl. *R*² kann bevorzugt ein Rest sein, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₃-Alkyl, Phenyl, Methylphenyl, Methandiylphenyl und Heteroaryl. *Z* kann zusammen mit *R*² auch einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der ein zusätzliches O- oder S-Atom enthalten kann, beispielsweise einen Piperidin- oder Morpholinring.

*R*³ ist bevorzugt Wasserstoff. Die Gruppierung *Y-A* wird in einer bevorzugten Ausführungsform durch eine *n*-Pentandiyloxy-Gruppe (-C₅H₁₀-O-) wiedergegeben, die über das O-Atom an das Benzimidazolgerüst gebunden ist.

Alternativ können auch Gruppierungen mit kürzeren oder längeren Alkandiyl-Resten eingesetzt werden, beispielsweise *n*-Butandiyloxy oder *n*-Hexandiyloxy.

Die Endgruppe *B* steht vorzugsweise für COOH, COOR, wobei *R* insbesondere C₁₋₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl oder *tert*-Butyl sein kann, oder eine Amidgruppe, beispielsweise eine C₁₋₆-Alkylamidogruppe, wobei Alkyl insbesondere *iso*-Propyl oder *iso*-Butyl sein kann, eine Dialkylamidogruppe, wobei Alkyl insbesondere Methyl sein kann, oder eine 3-Alkoxy-propandiyl-

-20-

aminogruppe, wobei Alkoxy eine Methyloxy, *iso*-Butyloxy oder *iso*-Pentyloxygruppe sein kann.

Die die einzelnen Derivate unterscheidenden Strukturmerkmale sind in Tabelle 5 2 wiedergegeben, wobei sich die angegebenen Strukturmerkmale auf die in der Tabelle ebenfalls angegebene allgemeine Formel II beziehen.

Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate hemmen die Aktivierung der Mikroglia. Unter Mikroglia werden hier die Makrophagen des Gehirns 10 verstanden. Daher betrifft die Erfindung auch die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen sowie der Prophylaxe gegen die Erkrankungen. Dabei ist auch eine entsprechende Verwendung von solchen Derivaten mit der allgemeinen Formel I eingeschlossen, bei denen **B** für 15 Wasserstoff steht und worin die Reste **R**¹, **R**², **R**³, **A**, **B**, **Y** und **Z** die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die diese Reste bzw. Gruppen ebenfalls definierenden weiteren Reste **R**⁴, **R**⁵ und **R**⁶ sind ebenfalls durch die weiter oben angegebenen Bedeutungen definiert. Zusätzlich zur Verwendung der erfindungsgemäßen neuen Benzimidazolderivate zur Herstellung der genannten 20 Arzneimittel betrifft die Erfindung auch eine entsprechende Verwendung von Benzimidazolderivaten, in denen **B** für Wasserstoff steht. Die Verwendung dieser Derivate, die als Bestandteil von Arzneimitteln zur Behandlung von mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen sowie zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen eingesetzt werden, ist neu, auch wenn diese 25 weiteren Verbindungen selbst nicht neu sind (US-A-5,552,426).

Die Verbindungen der Formel I inhibieren die Aktivierung der Mikroglia und die Produktion von Interleukin 12 (IL 12) und Interferon γ (IFN γ). Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I, sowie deren 30 optischer oder geometrischer Isomere oder deren Tautomere oder physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prevention einer mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziierten

-21-

Erkrankung sowie einer durch Überproduktion von IL 12 und IFN γ ausgelösten Erkrankung und zur Induktion von Interleukin 10 (IL-10).

Auf Grund ihrer Fähigkeit, die Aktivierung der Mikroglia zu inhibieren und die

5 Produktion von IL 12 und TNF α in Monozyten/Makrophagen und die INF γ Produktion in T-Zellen und NK-Zellen zu unterbrechen und die Induktion der IL-10-Produktion zu erhöhen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen geeignet, die durch die verstärkte Produktion von Cytokinen, wie z.B. TNF α, β , IFN γ , IL 2 und IL 12 ausgelöst

10 werden, wie inflammatorische Erkrankungen, Autoimmun-Erkrankungen, allergische und infektiöse Erkrankungen, Toxin-induzierte Entzündungen, pharmakologisch ausgelöste Entzündungsreaktionen sowie pathophysiologisch relevante Entzündungsreaktionen derzeit unklarer Genese.

15 Beispiele für inflammatorische und autoimmune Erkrankungen sind: chronische inflammatorische Darm-Erkrankungen (Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis), Arthritis, allergisches Kontaktekzem, Psoriasis, Pemphigus, Asthma, Multiple Sklerose, Diabetes, Typ-I Insulin-abhängiger Diabetes Mellitus, Rheumatoide Arthritis, Lupus-Erkrankungen und andere

20 Kollagenosen, Graves' Disease, Hashimoto's Disease, "Graft-versus-host-Disease" und Transplantatabstoßung.

Beispiele für allergische, infektiöse und Toxin-ausgelöste und Ischämie-ausgelöste Erkrankungen sind: Sarkoidose, Asthma, hypersensitive

25 Pneumonitis, Sepsis, septischer Schock, Endotoxin-Schock, Toxisches Schocksyndrom, Toxisches Leberversagen, ARDS (Akutes Atemnot-Syndrom), Eklampsie, Kachexie, akute Virusinfektionen (z.B. Mononukleose, fulminante Hepatitis), Organschädigung nach Reperfusion.

30 Ein Beispiel für eine pharmakologisch ausgelöste Entzündung mit pathophysiologischer Relevanz ist die "first dose response" nach Gabe von Anti-T-Zellantikörpern wie OKT3.

Ein Beispiel für systemische Entzündungsreaktionen derzeit unklarer Genese ist die Eklampsie.

5 Beispiele für neuroinflammatorische Erkrankungen, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind, sind AIDS-Dementia, Amyotrophe Lateralsklerose, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Down's Syndrome, diffuse Lewy Body Krankheit, Huntington's Krankheit, Leukencephalopathy, Multiple Sklerose, Parkinsonsche Krankheit, Picksche Krankheit, Alzheimersche Krankheit, Schlaganfall, 10 temporäre Lobe-Epilepsie und Tumore. Daher betrifft die Erfindung auch die Verwendung der angegebenen Benzimidazolderivate zur Behandlung dieser Erkrankungen sowie zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate bei der Behandlung 15 und Prophylaxe von mit einer Mikroglia assoziierten Erkrankungen ist überraschend, da bisher Benzimidazolderivate nur für die Behandlung von Thrombosen und Artheriosklerose [EP 0 531 883 A1, EP 0 104 727 A1, WO 97/12613 A1], Zystitis [WO 97/33873 A1] und Erkrankungen, die mit einem β -Amyloid-Peptid [US-A-5,552,426] sowie einer verstärkten Aktivierung von Ca- 20 Kanälen [EP 0 520 200 A2] assoziiert sind, beschrieben worden sind, aber ein Effekt auf Mikroglia nicht bekannt ist.

In Beispiel 45 ist beschrieben, wie die Hemmung der Mikroglia-Aktivierung 25 gemessen werden kann. Die Mikroglia können dabei durch verschiedene Stimuli aktiviert werden, wie beispielsweise mit A β -Peptid [β -Amyloid, Araujo, D.M. and Cotman, C.M., *Brain Res.*, 569, 141-145 (1992)], mit Prion-Protein, Zytokinen oder durch Zellfragmente [Combs, C.K. et al., *J. Neurosci.*, 19, 928-939, (1999), Wood, P.L., *Neuroinflammation: Mechanisms and Management*, *Humana Press*, (1998)].

30 Die Stimulierung mit dem A β -Peptid entspricht der pathophysiologischen Situation bei der Alzheimerschen Krankheit. In diesem Test zeigten die

-23-

erfindungsgemäßen Substanzen bei Stimulierung mit dem Aß-Peptid eine Hemmung der Mikroglia-Aktivierung. Die Hemmung der Mikroglia-Aktivierung durch die erfindungsgemäßen Substanzen führt zu einer starken Reduktion der Cytokinproduktion und –sekretion, beispielsweise von IL1 β und TNF α

5 (gemessen durch ELISA und mRNA-Expressionsanalyse), und zu einer verminderten Sekretion von reaktiven Sauerstoff/Stickstoff-Intermediaten. Es werden also gleich mehrere Entzündungsfaktoren gehemmt.

Die *in vivo*-Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wird in einem

10 MCAO-Modell in Ratten gezeigt. Dieses Modell simuliert den Zustand eines Schlaganfalls. Die erfindungsgemäßen Substanzen reduzieren die Mikroglia-Aktivierung, die bei akuten Hirnlesionen in den Gehirnen der Tiere auftritt.

Die Inhibition der Zytokin-Produktion wird beispielsweise durch Messung von

15 TNF α und Interleukin 12 in Lipopolysaccharid (LPS) stimulierten THP-1 Zellen dargestellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die TNF α und Interleukin 12 Produktion in Lipopolysaccharid (LPS) stimulierten THP-1 Zellen. Zur

20 Darstellung des Einflusses der Substanzen auf die T-Zell-Aktivierung wird beispielsweise die Messung der INF γ Sekretion eingesetzt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die INF γ Produktion von peripheren mononukleären Blutzellen.

25 Ferner betrifft die Erfindung pharmazeutische Mittel, die eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie einen oder mehrere Trägerstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Mittel bzw.

Zusammensetzungen der Erfindung werden mit üblichen festen oder flüssigen

Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und üblichen pharmazeutischen und

30 technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in an sich bekannter Weise hergestellt. Bevorzugte Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen, enteralen

-24-

oder parenteralen, beispielsweise *i.p.* (intraperitonealen), *i.v.* (intravenösen), *i.m.* (intramuskulären), oder perkutanen, Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Pulver, Cremes, Salben, Lotionen, Flüssigkeiten, wie Sirupe,

5 Gele, injzierbare Flüssigkeiten, beispielsweise zur *i.p.*, *i.v.*, *i.m.*, oder perkutanen Injektion usw. Weiterhin sind auch Depotformen, wie implantierbare Zubereitungen, sowie Suppositorien geeignet. Dabei geben die einzelnen Zubereitungen die erfindungsgemäßen Derivate je nach deren Art allmählich oder die gesamte Menge in kurzer Zeit an den Körper ab.

10 Zur oralen Verabreichung können Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees und Flüssigkeiten oder andere bekannte orale Darreichungsformen als pharmazeutische Präparate eingesetzt werden. In diesem Falle können die Arzneimittel in der Weise formuliert sein, dass sie die Wirkstoffe entweder in

15 kurzer Zeit freisetzen und an den Körper abgeben oder eine Depotwirkung aufweisen, so dass eine länger anhaltende, langsame Zufuhr von Wirkstoff zum Körper erreicht wird. Die Dosierungseinheiten können neben dem mindestens einen Benzimidazolderivat einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie des

20 Arzneimittels, oberflächenaktive Stoffe, Lösungsvermittler, Mikrokapseln, Mikropartikel, Granulate, Verdünner, Bindemittel, wie Stärke, Zucker, Sorbit und Gelatine, ferner Füllstoffe, wie Kieselsäure und Talkum, Gleitmittel, Farbstoffe, Duftstoffe und andere Stoffe.

25 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Algin säure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose,

30 Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

-25-

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog zu den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die

5 Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit

10 mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate können auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben dem aktiven Benzimidazolderivat als Bestandteile ein pharmazeutisch

15 verträgliches Öl und/oder eine pharmazeutisch verträgliche lipophile, oberflächenaktive Substanz und/oder eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile, oberflächenaktive Substanz und/oder ein pharmazeutisch verträgliches wassermischbares Lösungsmittel enthält.

20 Um eine bessere Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffe zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinchlatrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder deren Derivaten umgesetzt.

25 Falls Cremes, Salben, Lotionen und äußerlich anwendbare Flüssigkeiten eingesetzt werden sollen, müssen diese so beschaffen sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen dem Körper in ausreichender Menge zugeführt werden. In diesen Darreichungsformen sind Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie der Arzneimittel,

30 oberflächenaktive Mittel, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Verdünner, Stoffe zur Erhöhung der Permeationsfähigkeit für die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate durch die Haut, Farbstoffe, Duftstoffe und

-26-

Hautschutzmittel, wie Konditionierer und Feuchteregulatoren. Zusammen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen können auch andere Wirkstoffe in dem Arzneimittel enthalten sein [*Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie*, Band 4 (1953), Seiten 1 - 39; *J. Pharm. Sci.*, 52, 918 ff. (1963); H. v. Czetsch-
5 Lindenwald, *Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind.*, 2, 72 ff (1961); Dr. H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Cantor AG, Aulendorf/Württ., 1971].

Die erfindungsgemäßen Substanzen können auch in geeigneten Lösungen wie
10 beispielsweise physiologischer Kochsalzlösung, als Infusions- oder
Injektionslösung zur Anwendung kommen. Für die parenterale Applikation
können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel
gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel sind insbesondere ölige
Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und
15 Baumwollsamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können
Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol,
zugesetzt werden.

Zur Formulierung eines injizierbaren Präparats kann ein beliebiger flüssiger
20 Träger verwendet werden, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen gelöst
oder emulgiert sind. Diese Flüssigkeiten enthalten häufig auch Stoffe zur
Regulation der Viskosität, oberflächenaktive Stoffe, Konservierungsstoffe,
Lösungsvermittler, Verdünner und weitere Zusatzstoffe, mit denen die Lösung
25 isotonisch eingestellt wird. Zusammen mit den Benzimidazolderivaten können
auch andere Wirkstoffe verabreicht werden.

Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Substanzen in ein transdermales
System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren. Hierzu werden
die Benzimidazolderivate in Form einer Depotinjektion oder eines
30 Implantatpräparats, beispielsweise subkutan, angewendet. Derartige Präparate
können so formuliert sein, dass eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht
wird. Hierzu können bekannte Techniken eingesetzt werden, beispielsweise

-27-

sich auflösende oder mit einer Membran arbeitende Depots. Implantate können als inerte Materialien beispielsweise biologisch abbaubare Polymere oder synthetische Silikone, beispielsweise Silikonkautschuk, enthalten. Die Benzimidazolderivate können ferner zur perkutanen Verabreichung 5 beispielsweise in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I wird vom behandelnden Arzt bestimmt und hängt unter anderem von der verabreichten Substanz, dem Verabreichungsweg, der zu behandelnden

10 Erkrankung und von der Schwere der Erkrankung ab. Die tägliche Dosis beträgt nicht mehr als 1000 mg, vorzugsweise nicht mehr als 100 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

15 1-Aryl-2N-, -S- oder -O-substituierte Benzimidazole (**G**, **H**, **K**, **L**, **N**, **P**) - s. Schemata 2 bis 4 - sind auf unterschiedlichen Wegen nach an sich literaturbekannten Verfahren zugänglich.

Als mögliche Verfahren neben anderen seien die folgenden erwähnt:

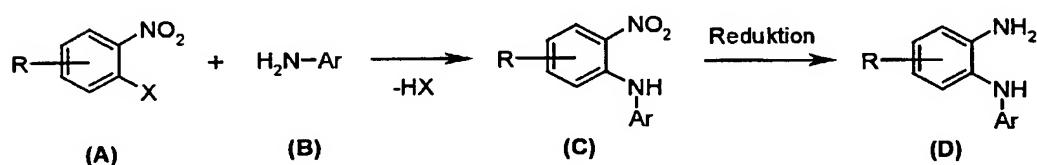
20 Durch Reaktion von Arylaminen (**B**) mit ortho-abgangsgruppensubstituierten, bevorzugt halogensubstituierten, Nitrobenzolderivaten (**A**) können *N*-Aryl-2-nitrobenzole (**C**) unter diversen Reaktionsbedingungen erzeugt werden, wie zum Beispiel durch Erwärmen der Reaktanden ohne oder mit einem geeigneten 25 inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Alkyl- oder Halogenbenzolen. Auch kann das als Reaktand verwendete Amin im Überschuss als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die Umsetzungen werden sowohl ohne als auch mit Basen, beispielsweise Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, durchgeführt. Auch finden weitere Hilfsstoffe wie beispielsweise Kupfersalze Verwendung. Beispiele für 30 die hier angegebene Vorgehensweise finden sich in zahlreichen Arbeiten, wie etwa in: D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, *Ann. Chem.*, 575, 162 (1952), CAS, 53 (2138); R-A. Abramovitch, *Can. J. Chem.*, 38, 2273 (1960). Die Nitrogruppe

-28-

(C → D) wird bevorzugt durch Hydrierung in polaren Lösungsmitteln, wie Essigsäure, niederen Alkoholen oder Essigestern, unter Zugabe von Katalysatoren, wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch chemische Reduktion, beispielsweise mit Zinn in Salzsäure, SnCl_2 [F.D.

5 Bellamy, *Tet. Lett.* (1984)] oder Fe/Essigsäure [D.C. Owsly, J.J. Bloomfield, *Synthesis*, 118, 150 (1977)] reduziert.

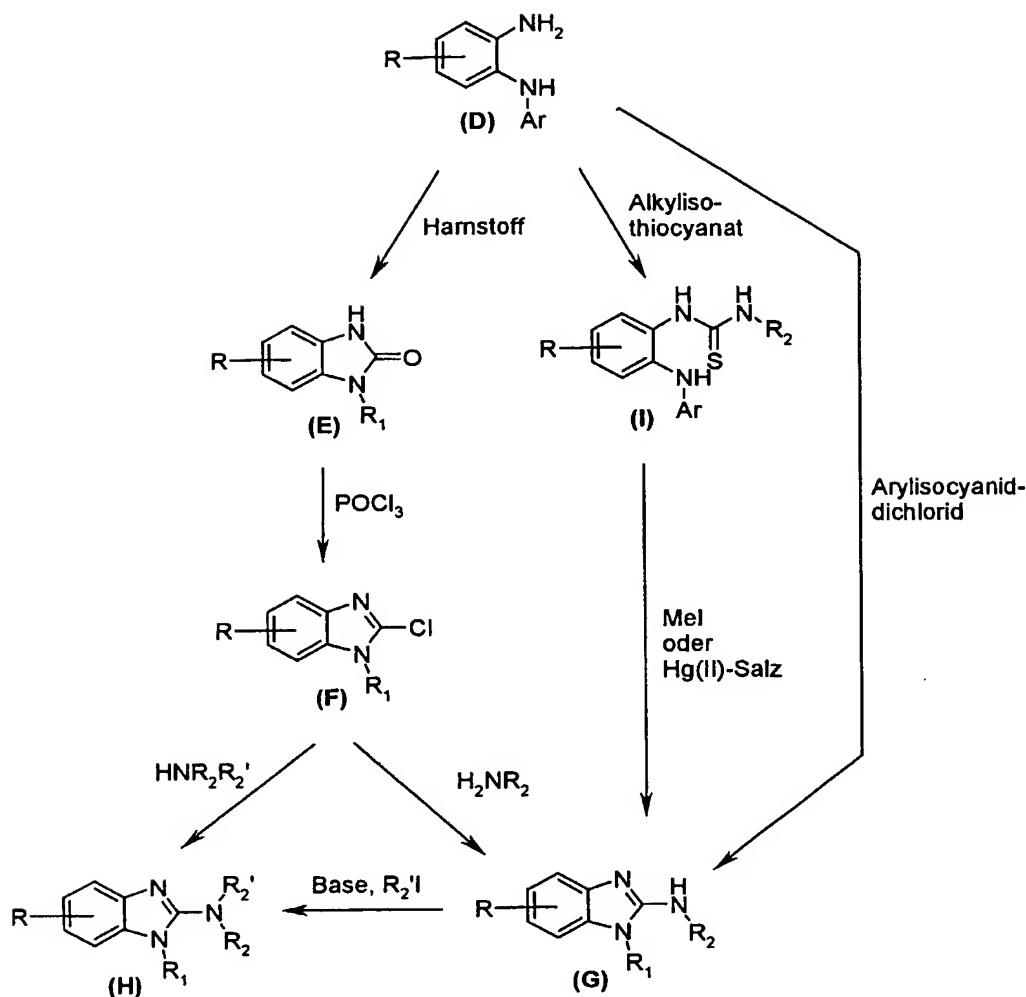
SCHEMA 1



X = Abgangsgruppe

R = Substituent(en) oder H

SCHEMA 2



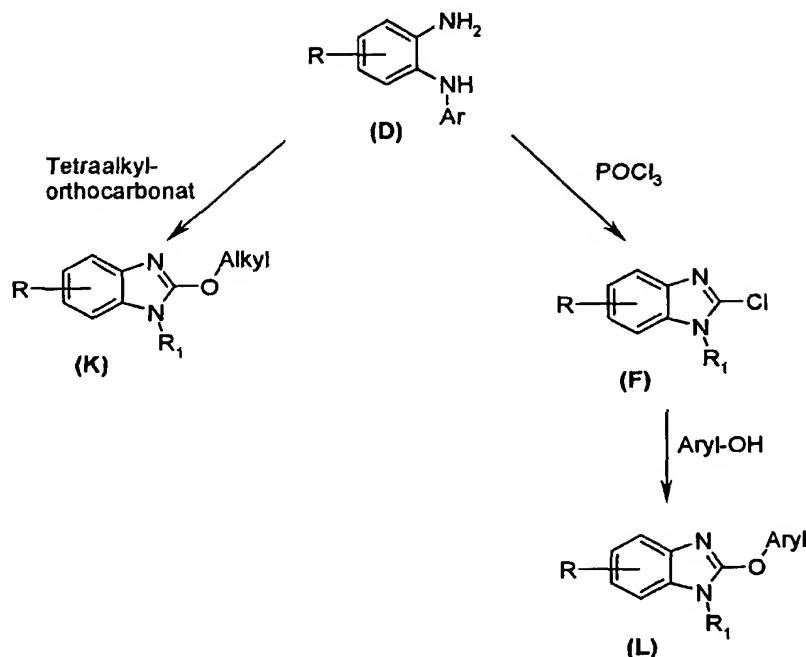
Die so erhaltenen Diaminobenzole vom Typ **D** lassen sich auf verschiedenen
 5 Wegen in 1-Aryl-2N-, -S- oder -O-substituierte Benzimidazole (**G**, **H**, **K**, **L**, **N**, **P**)
 überführen:

Durch Umsetzung der Diamine des Typs **D** mit Kohlensäurederivaten wie etwa
 Harnstoff [H. Goeker, G. Ayhan-Kilcigil, M. Tuncbilek, C. Kus, R. Ertan, E.
 10 Kendi, S. Oezbey, M. Fort, C. Garcia, A. Farre, *J. Heterocycles*, 1999, 2561]

-30-

sind Benzimidazolone vom Typ **E** darstellbar, deren Behandlung mit Phosphoroxychlorid [M.J. Kukla, H.J. Breslin, C.J. Diamond, P.P. Grous, C.Y. Ho et al., *J. Med. Chem.*, 1991, 3187; J. Turner; *J. Chem. Soc.* 1950, 1515] 2-Chlorbenzimidazole des Typs **F** liefert. Umsetzung dieser Benzimidazole mit 5 primären oder sekundären Aminen [M.J. Kukla, H.J. Breslin, C.J. Diamond, P.P. Grous, C.Y. Ho et al., *J. Med. Chem.*, 1991, 3187; Efros et al., *Zh. Obshch. Khim.*, 1953, 1691; J. Turner, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1515; Z. Zhu, B. Lippa, J.C. Drach, L.B. Townsend, *J. Med. Chem.*, 2000, 2430; H. Goeker, G. Ayhan-Kilcigil, M. Tuncbilek, C. Kus, R. Ertan, E. Kendi, S. Oezbey, M. Fort, C. Garcia, 10 A. Farre, *J. Heterocycles*, 1999, 2561; J. Musco, D.B. Murphy, *J. Org. Chem.*, 1971, 3469] führt zu 2-aminosubstituierten Benzimidazolen der Typen **G** und **H**. Die Benzimidazole des Typs **G** lassen sich auch durch basenvermittelte Alkylierung [K. Kubo, Y. Kohara, E. Imamiya, Y. Sugiura, Y. Inada et al., *J. Med. Chem.*, 1993, 2182] zu den Benzimidazolen **H** umsetzen. Benzimidazole des 15 Typs **G** sind beispielsweise auch dadurch zugänglich, dass man Phenylendiamine vom Typ **D** mit Alkyl- oder Arylisothiocyanaten zu den Thioharnstoffderivaten **I** umsetzt, die bei nachfolgender Behandlung mit Methyljodid [M.J. Kukla, H.J. Breslin, C.J. Diamond, P.P. Grous, C.Y. Ho et al., *J. Med. Chem.*, 1991, 3187] oder mit Quecksilber(II)-Salzen [F. Merchan, J. Garin, V. Martinez, E. Melendez, *Synthesis*, 1982, 482; K.C. Nicolaou, J.I. Trujillo, B. Jandeleit, K. Chibale, M. Rosenfeld et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 20 1185] eine Zykлизierung zu den Benzimidazolen **G** eingehen. Die Umsetzung von Phenylendiaminen des Typs **D** mit Arylisocyaniddichloriden [J. Musco, D.B. Murphy, *J. Org. Chem.*, 1971, 3469] stellt einen weiteren Zugang zu 25 Benzimidazolen des Typs **G** dar.

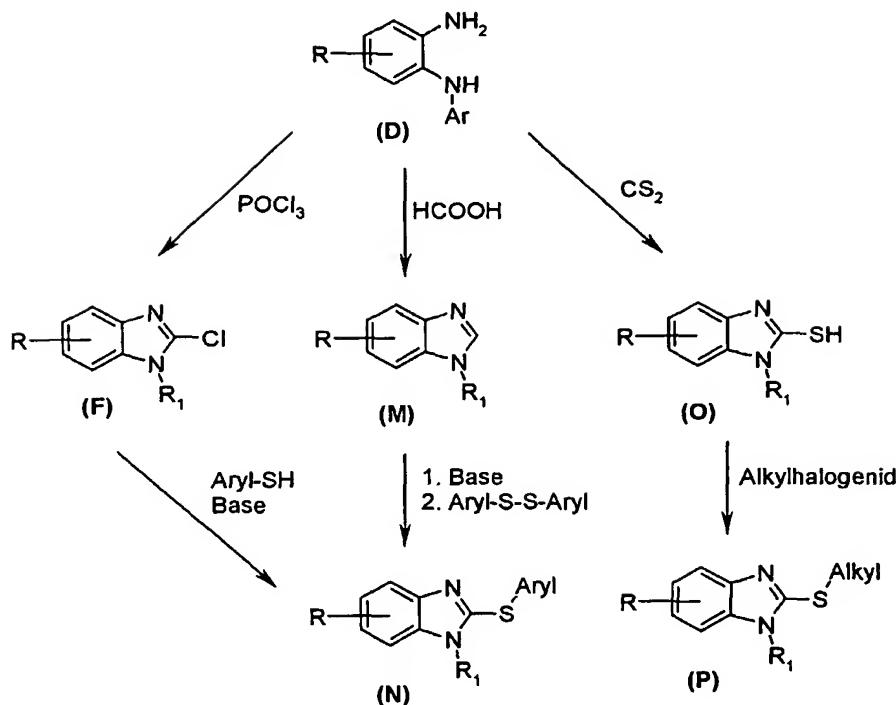
SCHEMA 3



Aus den Diaminen vom Typ **D** sind beispielsweise durch Umsetzung mit

5 Tetraalkylorthocarbonaten [M.J. Kukla, H.J. Breslin, C.J. Diamond, P.P. Grous, C.Y. Ho et al., *J. Med. Chem.*, 1991, 3187; Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Sawada et al., *J. Med. Chem.*, 1998, 4062] 2-Alkoxybenzimidazole (**K**) zugänglich. 2-Aryloxybenzimidazole (**L**) können beispielsweise durch basenvermittelte Reaktion von Phenolen mit 2-Chlorbenzimidazolen (**F**) [M. V. 10 Kulkarni, V.D. Patil, *Arch. Pharm.*, 1981; 440] dargestellt werden.

SCHEMA 4



Aus 2-Chlorbenzimidazolderivaten (**F**) lassen sich durch Behandlung mit

5 Arylthiolen und Basen 2-Arylmercaptobenzimidazole (**N**) darstellen [K. Hirai, H. Koike, T. Ishiba, S. Ueda, I. Makino et al., *Eur. J. Med. Chem. Ther.*, 1991, 143]. Diese 2-Arylthiobenzimidazole sind auch zugänglich, indem man Phenylendiamine des Typs **D** beispielsweise mit Trialkylorthoformiaten [A.J. Freyer, C.K. Lowe-Ma, R.A. Nissan, W.S. Wilson, *Aust. J. Chem.*, 1992, 525] oder mit Ameisensäure [S. Abuzar, S. Sharma, *Z. Naturforsch. B Anorg. Chem. Org. Chem.*, 1981, 108] zu 2-unsubstituierten Benzimidazolen (**M**) zyklisiert und diese Benzimidazole dann mit starken Basen deprotoniert und mit Diaryldisulfiden zur Reaktion bringt [S. Ohta, et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 2001, 429]. 2-Alkylmercaptobenzimidazole (**P**) sind beispielsweise dadurch zugänglich, dass man Phenylendiamine des Typs **D** mit

10 Kohlenstoffdisulfid zu 2-Mercaptobenzimidazolen (**O**) zyklisiert [E.R. Lavagnino,

15

-33-

D.C. Thompson, *J. Heterocycl. Chem.*, 1972, 149; E.L. Ellsworth, J. Domagala, J.V.N. Prasad, S. Hagen, D. Ferguson et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1999, 2019], die man dann dann durch basenvermittelte S-Alkylierung [E. Nicolai, J. Goyard, T. Benchetrit, J.-M. Teulon, F. Caussade et al., *J. Med. Chem.*, 1993, 5 1176] zu den 2-Alkylmercaptopbenzimidazolen (*P*) umsetzt. Die 2-Arylmercaptop- und 2-Akylmercaptopbenzimidazole (*N*) und (*P*) lassen sich nach bekannten Verfahren, etwa durch Reaktion mit *m*-Chlorperbenzoësäure in die Sulfoxide [J.C. Sih, W.B. Im, A. Robert, D.R. Graber, D.P. Blakeman, *J. Med. Chem.*, 1991, 1049; S.C. Yoon, K. Kim, *J. Org. Chem.*, 1996, 793] oder Sulfone [D.E. 10 Beattie, R. Crossley, K.H. Dickinson, M. Dover, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1983, 277-285] überführen.

Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass die Substituenten *R* mit den im Verlauf der Synthesesequenz verwendeten Reagenzien und unter den 15 Reaktionsbedingungen verträglich sein müssen. Gegebenenfalls können die Substituenten später modifiziert werden.

Letztlich sei erwähnt, dass in einigen Fällen die Möglichkeit der direkten N-Arylierung von vorgefertigten Benzimidazolen besteht, beispielsweise nach M.J. Sansone, M.S. Kwiatek, US-A-4,933,397 oder D.M.T. Chan, K.L. Monaco, R.-P. 20 Wang, M. P. Winters, *Tet. Lett.*, 39 (1998) 2933 oder A.P. Combs, S. Saubern, M. Rafalski, P.Y.S. Lam, *Tet. Lett.*, 40 (1999) 1623.

Wird das Strukturelement *B-A-Y* (Formel I) in geschützter oder ungeschützter Form wegen Unverträglichkeit mit den Reaktionsbedingungen während der 25 jeweiligen Benzimidazolsynthese oder aus sonstigen synthetischen Gründen erst nach abgeschlossener Benzimidazolsynthese etabliert, so sind je nach mitgebrachten Substituenten *R*³ am Benzolring des Benzimidazolgerüstes verschiedene Vorgehensweisen zur Etablierung des *B-A-Y*-Strukturelements Formel I) möglich, wobei, was für den Fachmann selbstverständlich ist, eine 30 Verträglichkeit der verwendeten Methoden mit den Arylsubstituenten und weiteren Resten *R*³ berücksichtigt werden muss.

-34-

Im folgenden sind einige Möglichkeiten zur Etablierung des **B-A-Y**-
Strukturelements aufgezeigt:

Sauerstoff kann in freier Form oder auch in geschützter Form, beispielsweise

5 als Alkylether [vgl. zum Beispiel: B.D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, *Ann. Chem.*,
575, 162 (1952)] von vornherein als Substituent in eine Benzimidazolsynthese
mitgebracht werden. Durch Alkyletherspaltung beispielsweise mit konzentrierter
Bromwasserstoffsäure unter eventueller Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern
wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder auch mit Bortribromid in inerten
10 Lösungsmitteln wie etwa Dichlormethan lässt sich die Hydroxylgruppe
freisetzen. Die Hydroxylfunktion lässt sich nach bekannten Methoden mit
gegebenenfalls einer endständigen Gruppe **B** (Formel I) oder eine Vorstufe
davon enthaltenden Alkyl- und Allylhalogeniden zu den Ethern umsetzen, wobei
die Umsetzung mit den Alkylierungsmitteln bevorzugt in polaren
15 Lösungsmitteln, wie etwa Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethern, wie etwa
Tetrahydrofuran oder auch niederen Ketonen, wie Aceton oder
Methylethylketon, unter Zugabe von Basen, wie Alkali- und Erdalkalihydriden,
bevorzugt jedoch Natriumhydrid, oder unter Zugabe von Alkalicarbonaten, wie
Kalium- oder Cäsiumcarbonat, durchgeführt wird in einem Temperaturbereich
20 von 0°C bis 120°C. Des weiteren kann eine Umsetzung in einem
Zweiphasensystem unter Phasentransferkatalyse erfolgen, wobei die
Reaktanden in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel gelöst wer-
den, wie beispielsweise in Halogenalkanen, bevorzugt jedoch in Dichlormethan.
Die andere Phase ist ein festes Alkalihydroxid, bevorzugt Natrium- oder
25 Kaliumhydroxid, oder auch eine konzentrierte wässrige Lösung des
betroffenden Hydroxids. Als Phasentransferkatalysatoren werden
beispielsweise quartäre Ammoniumsalze verwendet. Reaktionen unter
Phasentransferkatalyse werden bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.

30 Beispielsweise wird ein Phenolderivat in Dimethylformamid gelöst und unter
Zugabe von Cäsiumcarbonat mit 6-Bromhexansäuremethylester bei
Temperaturen von 0°C bis 50°C zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt.

-35-

Die Spaltung des Esters durch saure oder alkalische Hydrolyse lässt sich nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchführen, wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren wie zum Beispiel mit Alkali- oder Erdalkalcarbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der wässrigen Lösung eines Alkohols.

5 Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Butanol etc. in Betracht, vorzugsweise jedoch Methanol. Auch wässrige Lösungen von Ethern wie Tetrahydrofuran finden Verwendung. Als Alkalcarbonate und -hydroxide seien Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze genannt. Bevorzugt sind die Lithium- und Natriumsalze. Als Erdalkalcarbonate 10 und -hydroxide eignen sich beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung wird allgemein bei -10°C bis 70°C, vorzugsweise jedoch bei 25°C, durchgeführt. Die Esterspaltung kann jedoch auch unter sauren Bedingungen wie etwa in wässriger Salzsäure, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines Lösungsvermittlers wie etwa einem 15 niederen Alkohol, bevorzugt Methanol, erfolgen.

Des weiteren können die Alkylierungsreagenzien neben dem Halogenatom als weitere funktionelle Gruppe ein Tetrazol in geschützter Form, zum Beispiel trityliert, tragen, woraus dann nach der Alkylierung das Tetrazol freigesetzt wird.

20 Aus einem im Alkylierungsreagenz vorhandenen oder auch nachträglich generiertem Nitril lässt sich später ebenfalls ein Tetrazol herstellen. Hierzu wird das Alkylierungsprodukt mit einem Azid wie etwa Tributylzinnazid oder Natriumazid in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen durch Erwärmung zur Reaktion gebracht.

25 Auch lässt sich ein Nitril durch Hydrolyse in eine Carbonsäurefunktion überführen. Die Alkylierungsreagenzien können auch funktionelle Gruppen wie etwa Hydroxylfunktionen in freier oder geschützter Form enthalten, welche sich nach Überführung in Abgangsgruppen wie zum Beispiel Tosylat, Mesylat, Bromid oder Jodid beispielsweise gegen Cyanide, Amine, Alkyl-, Aryl-, oder 30 Heteroarylbausteine austauschen lassen. Auch können die Alkylierungsreagenzien funktionelle Gruppen, wie beispielsweise Halogene oder gegebenenfalls geschützte Amino- oder Mercaptogruppen, enthalten.

Die Einführung von Stickstoff gelingt beispielsweise, indem Nitrobenzimidazole, die nach literaturbekannten Verfahren [siehe zum Beispiel: K. Bougrin, M. Soufiaoui, *Tet. Lett.*, 36, 21, 1995, 3683-3686; J.J.V. Eynde, F. Delfosse, P. Lor, 5 Y.V. Haverbeke, *Tetrahedron*, 51, 20, 1995, 5813-5818; Q. Sun, B. Yan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 361-364; Sandera et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 1954, 5173] zugänglich sind, am Stickstoff des Benzimidazols N-aryliert werden (siehe oben) und dann die Nitrogruppe etwa durch Hydrierung in polaren Lösungsmitteln, wie Essigsäure, niederen Alkoholen oder Essigestern, unter 10 Zugabe von Katalysatoren, wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch chemische Reduktion beispielsweise mit Zinn in Salzsäure oder SnCl_2 (siehe oben) zur Aminogruppe reduziert wird. Derart etablierte Aminogruppen lassen sich dann analog zu den Hydroxygruppen (siehe oben) mit Alkylhalogeniden wie beispielsweise mit ω -Bromalkansäureestern mono- oder 15 bisalkylieren oder nach literaturbekannten Verfahren in Sulfonamide überführen. Auch gelingt es beispielsweise nach Standardverfahren, die N-monoalkylierten Aminobenzimidazole mit Säurederivaten, wie etwa Säureanhydriden oder Säurehalogeniden, zu acylieren oder mit Sulfonsäureanhydriden oder Sulfonsäurehalogeniden in die entsprechenden 20 Sulfonsäureamide zu überführen.

Auch können *N*-Aryl-2-nitrobenzole (**C**), in denen *R* für Cl oder F steht, wie beispielsweise (5-Chlor-2-nitrophenyl)phenylamin, durch Umsetzung mit primären oder sekundären Aminen in die entsprechenden aminsubstituierten *N*-Aryl-2-nitrobenzole überführt werden [siehe beispielsweise: D. Evans, T.A. 25 Hicks, W.R.N. Williamson, W. Dawson, S.C.R. Meacock, E.A. Kitchen, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 31, 7-8, 1996, 635-642]. Nach Reduktion der Nitrogruppe und Ringschluss zum Benzimidazol (vgl. Schemata 2-4) lassen sich so aminsubstituierte Benzimidazole der Typen **G**, **H**, **K**, **L**, **N** und **P** gewinnen. 30 Je nach angestrebter Substitution sind die Substituenten *R*³ von vornherein in den Synthesebausteinen enthalten oder werden nach Bedarf an geeigneter

-37-

Stelle der betreffenden Synthesesequenz etabliert beziehungsweise aus mitgebrachten geeigneten Vorläufern generiert. So lassen sich mitgebrachte Nitrogruppen zu den entsprechenden Aminen nach bereits oben beschriebenen Verfahren reduzieren und in Carboxiaminogruppen überführen.

- 5 Sulfonylaminogruppen sind aus den Aminoverbindungen nach Standardverfahren zugänglich. So wird zum Beispiel ein Amin oder sein Hydrochlorid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, zum Beispiel Toluol, oder einem Halogenalkan, beispielsweise Dichlormethan, unter Zuhilfenahme einer Base, 10 wie etwa Triethylamin oder Pyridin, mit einem Sulfonsäurehalogenid bei 0°C bis 120°C umgesetzt. Nitrile können zum Beispiel mit Grignardreagenzien oder Lithiumorganylen in Ketone überführt oder zu Säuren beziehungsweise Amiden hydrolysiert werden. Es ist für den Fachmann selbstverständlich, dass die hier verwendeten Reaktionsbedingungen mit den restlichen im Molekül befindlichen 15 Gruppierungen verträglich sein müssen.

Die freien Säurederivate der Formel I können nach diversen, literaturbekannten Verfahren in Amidderivate oder Esterderivate der Formel I überführt werden.

- 20 Die freien Säurederivate der Formel I lassen sich auch mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführen. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden Säuren in Wasser, welches stöchiometrische Mengen der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren 25 Lösungsmittels, zum Beispiel von Alkohol oder Aceton, das feste Salz.

Die Aminsalze werden in üblicher Weise hergestellt. Dazu löst man die entsprechende Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, Aceton, Diethylether oder Benzol, und setzt dieser Lösung ein bis fünf 30 Äquivalente des jeweiligen Amins zu. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die Clathrate mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin werden analog der Vorschrift in WO-A-87/05294 erhalten. Bevorzugt wird β -Cyclodextrin verwendet.

5 Liposomen werden nach dem in *Pharmazie in unserer Zeit*, 11, 98 (1982) beschriebenen Verfahren hergestellt.

Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate werden analog zu bekannten Verfahren hergestellt: Verfahren zu deren Herstellung sind beispielsweise in EP 10 0 531 883 A1 beschrieben. Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind die Ausgangsverbindungen bekannt und käuflich, oder die Verbindungen werden analog zu den beschriebenen Verfahren synthetisiert. Nachfolgend wird die Herstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben.

15 Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen bedient man sich beispielsweise folgender Verfahren:

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

20 **Reduktion Nitrogruppen**

Die zu hydrierende Verbindung wird in Ethylacetat, Tetrahydrofuran oder Ethanol oder Gemischen der Lösungsmittel gelöst und an 2 bis 5% (bezogen auf die Nitroverbindung) Palladium auf Kohle (10%) bei normalem Druck hydriert. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wird abgesaugt, der Rückstand 25 mit Ethylacetat oder Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

30 **Alkylierung von Phenolderivaten mit Alkylhalogeniden**

Eine Lösung von 1,85 mmol des Phenolderivats in 12 ml *N,N*-Dimethylformamid wird mit 1,85 mmol Caesiumcarbonat, und 2,24 mmol Alkyljodid versetzt. Man

-39-

röhrt 12 bis 96 Stunden lang, giesst dann auf Wasser, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die organische Phase viermal mit Wasser, trocknet diese über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein.

5 Alternativ zu dieser wässrigen Aufarbeitung kann man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan versetzen, von den ausfallenden Salzen durch Filtration trennen und das Filtrat im Vakuum einengen.

10 Unabhängig von der Aufarbeitungsmethode wird der Rückstand durch Kristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:

Verseifung von Carbonsäurealkylestern

15 0,77 mmol des Carbonsäurealkylesters werden in 5 ml Methanol und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 ml einer 0,5 N wässrigen Lithium- oder Natriumhydroxidlösung versetzt. Nach 2 bis 12 Stunden langem Rühren wird im Vakuum weitestgehend eingeengt, durch Zusatz von wässriger Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und 20 engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird falls erforderlich durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:

Überführung von Carbonsäureestern in Carbonsäureamide

25 0,36 mmol eines Amins werden in 3 ml Toluol gelöst und unter Kühlung im Eisbad tropfenweise mit 0,18 ml einer 2 M Lösung von Trimethyaluminium in Toluol versetzt. Man versetzt mit einer Lösung aus 0,33 mmol des Carbonsäuremethylesters in 3 ml Toluol und röhrt 2 bis 8 Stunden lang bei 30 95°C. Zur Aufarbeitung gibt man nach dem Erkalten Wasser zu, extrahiert dreimal mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges.

-40-

Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel g reinigt.

Tabelle 1: Erfindungsgemäße Benzimidazolderivate

Nr.	Benzimidazolderivat
1	6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
2	6-[[1-Phenyl-2-propansulfinyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
3	6-[[1-Phenyl-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
4	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
5	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfinyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
7	6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
8	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfinyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
9	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
10	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(2-pyridinyl)mercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
11	<i>N</i> -(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid
12	<i>N</i> -(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-methylphenyl)-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid
13	<i>N</i> -(3-Methoxypropyl)-6-[[2-benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]
14	<i>N</i> -(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid

-42-

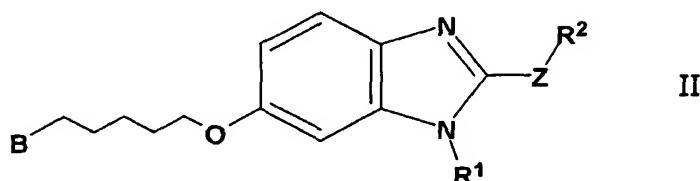
15	6-[[2-(Morpholin-4-yl)-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
16	6-[[2-(Piperidin-1-yl)-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
17	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
18	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(piperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
19	<i>N</i> -(3-Methoxypropyl)-6-[[2-(morpholin-4-yl)-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]-hexanamid
20	<i>N</i> -(3-Methoxypropyl)-6-[[2-(piperidin-1-yl)-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]-hexanamid
21	6-[[2-Methoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
22	6-[[2-Methoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
23	6-[[2-Ethoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
24	6-[[2-Ethoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
25	6-[[1-Phenyl-2-phenylamino-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
26	6-[[1-Phenyl-2-phenylamino-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
27	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenylamino-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
28	6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
29	6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
30	6-[[2-(<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -propyl)amino-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
31	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyloxy-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
32	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenylmercapto-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
33	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfinyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
34	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfonyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
35	6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

-43-

36	6-[[1-Phenyl-2-propansulfonyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
37	6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethyl-ester
38	6-[[1-Phenyl-2-(phenylmethansulfonyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester
39	6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure
40	6-[[1-Phenyl-2-(phenylmethansulfonyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
41	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-säure
42	6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
43	6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
44	6-[[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäure

-44-

Tabelle 2: Erfindungsgemäße Benzimidazolderivate



Nr.	<i>R'</i>	<i>Z-R'</i>	<i>B</i>
1	Phenyl	S-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
2	Phenyl	SO-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
3	Phenyl	SO ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
4	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
5	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
6	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
7	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-CH ₂ Phenyl	COOCH ₃
8	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO-CH ₂ Phenyl	COOCH ₃
9	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO ₂ -CH ₂ Phenyl	COOCH ₃
10	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-2-Pyridiny	COOCH ₃
11	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-(CH ₂) ₂ CH ₃	CONH(CH ₂) ₃ OCH ₃
12	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃	CONH(CH ₂) ₃ OCH ₃
13	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-CH ₂ Phenyl	CONH(CH ₂) ₃ OCH ₃
14	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO ₂ -CH ₂ Phenyl	CONH(CH ₂) ₃ OCH ₃
15	Phenyl	4-Morpholiny	COOCH ₃
16	Phenyl	1-Piperidyl	COOCH ₃
17	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	4-Morpholiny	COOCH ₃
18	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	1-Piperidyl	COOCH ₃
19	Phenyl	4-Morpholiny	CONH(CH ₂) ₃ OCH ₃
20	Phenyl	1-Piperidyl	CONH(CH ₂) ₃ OCH ₃
21	Phenyl	O-CH ₃	COOCH ₃
22	Phenyl	O-CH ₃	COOH
23	Phenyl	O-CH ₂ CH ₃	COOCH ₃

-45-

24	Phenyl	O-CH ₂ CH ₃	COOH
25	Phenyl	NH-Phenyl	COOCH ₃
26	Phenyl	NH-Phenyl	COOH
27	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	NH-Phenyl	COOCH ₃
28	Phenyl	NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
29	Phenyl	NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOH
30	Phenyl	N(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH ₃	COOCH ₃
31	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	O-Phenyl	COOH
32	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-Phenyl	COOCH ₃
33	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO-Phenyl	COOCH ₃
34	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO ₂ -Phenyl	COOCH ₃
35	Phenyl	S-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOH
36	Phenyl	SO ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃	COOH
37	Phenyl	S-CH ₂ Phenyl	COOCH ₃
38	Phenyl	SO ₂ -CH ₂ Phenyl	COOCH ₃
39	Phenyl	S-CH ₂ Phenyl	COOH
40	Phenyl	SO ₂ -CH ₂ Phenyl	COOH
41	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-(CH ₂) ₂ CH ₃	COOH
42	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃	COOH
43	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	S-CH ₂ Phenyl	COOH
44	<i>p</i> -CH ₃ -Phenyl	SO ₂ -CH ₂ Phenyl	COOH

-46-

Beispiel 1

6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl] xy]hexansäure-methylester

5 a) **3-Phenylamino-4-nitrophenol**

14 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 24 ml Anilin wurden vermischt und 3 Stunden bei 140°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Ethylacetat gelöst und sechsmal mit 2 N wässriger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, 10 im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhielt 20,8 g.
Fp. 170-172°C

b) **6-(3-Phenylamino-4-nitrophenyl)oxyhexansäuremethylester**

15 13,3 g 3-Phenylamino-4-nitrophenol wurden mit 6-Bromhexansäuremethylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 umgesetzt. Man erhielt 11,2 g.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,38-1,52 ppm m (2H); 1,59-1,80 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,87 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,32 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1H); 7,20-7,32 m (3H); 7,40-7,48 m (2H); 8,18 d (J = 8 Hz, 1H); 9,75 s (breit) (1H).

c) **6-(3-Phenylamino-4-aminophenyl)oxyhexansäuremethylester**

4,5 g 6-(3-Phenylamino-4-nitrophenyl)oxyhexansäuremethylester wurden durch Umsetzung gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 reduziert. Man erhielt 25 4,3 g.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,52 ppm m (2H); 1,62-1,83 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,86 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,32 s(breit) (1H); 6,54 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,74 d (J = 8 Hz, 1H); 6,78 d (J = 2 Hz, 1H); 6,80-6,90 m (3H); 7,20-7,29 m (2H).

-47-

d) 6-[[2-Mercapto-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl] oxy]hexansäuremethylester

0,4 g 6-(3-Phenylamino-4-aminophenyl)oxyhexansäuremethylester wurden in 5 ml Pyridin gelöst, mit 75 μ l Kohlenstoffdisulfid versetzt und die Mischung 12 5 Stunden bei 20°C gerührt. Man versetzte mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 368 mg.

10 Fp. 122-123°C

e) 6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

100 mg 6-[[2-Mercapto-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 2 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 40 μ l Propyljodid, 57 mg Kaliumhydrogencarbonat und 10 mg Dicyclohexano-18-krone-6 versetzt und die Mischung 15 Stunden bei 20°C gerührt. Man filtrierte und engte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 103 mg erhalten.

20 Fp. 45.5-47°C

Beispiel 2

6-[[1-Phenyl-2-propansulfinyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

25 ester

80 mg 6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst, mit 56 mg *m*-Chlorperbenzoesäure (ca. 60%ig) versetzt und die Mischung 10 Minuten bei 20°C gerührt. Man 30 versetzte mit Natriumdisulfatlösung, extrahierte zweimal mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges.

Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung,

-48-

trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 30 mg erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,06 ppm t (J = 8 Hz, 3H); 1,43-1,55 m (2H); 1,62-1,85 m (6H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,24-3,36 m (1H); 3,47-3,58 m (1H); 3,67 s (3H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,67 d (J = 2 Hz, 1H); 7,02 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,50-7,69 m (5H); 7,78 d (J = 8 Hz, 1H).

10 **Beispiel 3**

6-[[1-Phenyl-2-propansulfonyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester

85 mg 6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst, mit 59 mg *m*-Chlorperbenzoësäure (ca. 60%ig) versetzt und die Mischung 9 Stunden bei 20°C gerührt. Man versetzte mit Natriumdisulfitlösung, extrahierte zweimal mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 30 mg erhalten.

MS (EI): 444 (Molekülionpeak)

25 **Beispiel 4**

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

a) 3-(4-Methylphenyl)amino-4-nitrophenol

30 1.3 g 3-Fluor-4-nitrophenol und 2.7 g 4-Methylanilin wurden vermischt und 14 Stunden bei 140°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde in Ethylacetat gelöst und dreimal mit 4 N wässriger Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde mit

-49-

ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhielt 1.70 g.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,34 ppm s (3H); 6,25 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,48 d (J = 2 Hz, 1H); 7,12-7,20 m (4H); 8,08 d (J = 8 Hz, 1H); 9,64 s (breit) (1H); 9,72 s (breit) (1H).

b) 6-[3-(4-Methylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester

990 mg 3-(4-Methylphenyl)amino-4-nitrophenol wurden mit 6-Bromhexansäure-10 methylester gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 umgesetzt. Man erhielt 1.5 g.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,38-1,50 ppm m (2H); 1,60-1,80 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,39 s (3H); 3,68 s (3H); 3,85 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,28 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,45 d (J = 2 Hz, 1H); 7,15 d (J = 8 Hz, 2H); 7,24 d (J = 8 Hz, 2H); 8,18 d (J = 8 Hz, 1H); 9,70 s (breit) (, 1H).

c) 6-[3-(4-Methylphenyl)amino-4-aminophenyl]oxyhexansäuremethylester

1,3 g 6-[3-(4-Methylphenyl)amino-4-nitrophenyl]oxyhexansäuremethylester wurden durch Umsetzung gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 reduziert. 20 Man erhielt 1,19 g.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,40-1,54 ppm m (2H); 1,62-1,78 m (4H); 2,30 s (3H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,85 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,27 s (breit) (1H); 6,50 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,72 d (J = 2 Hz, 1H); 6,74 d (J = 8 Hz, 1H); 6,80 d (J = 8 Hz, 2H); 7,04 d (J = 8 Hz, 2H).

30 **d) 6-[[2-Mercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**
3 g 6-[3-(4-Methylphenyl)-4-aminophenyl]oxyhexansäuremethylester wurden in 15 ml Pyridin gelöst, mit 0,6 ml Kohlenstoffdisulfid versetzt und die Mischung 20 Stunden bei 20°C gerührt. Man versetzte mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte

-50-

im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhielt 2,6 g.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,40-1,52 ppm m (2H); 1,60-1,82 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,48 s (3H); 3,66 s (3H); 3,89 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,46 d (J = 2 Hz, 1H); 6,80 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,16 d (J = 8 Hz, 1H); 7,40 s (4H).

e) 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäuremethylester

1 g 6-[[2-Mercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 15 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 0,3 ml Propyljodid, 0,55 g Kaliumhydrogencarbonat und 97 mg Dicyclohexano-18-krone-6 versetzt und die Mischung 48 Stunden bei 20°C gerührt. Man filtrierte und engte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 1,06 g.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 ppm t (J = 8 Hz, 3H); 1,43-1,52 m (2H); 1,62-1,83 m (6H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,48 s (3H); 3,30 t (J = 8 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,56 d (J = 2 Hz, 1H); 6,83 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,32 d (J = 7,5 Hz, 2H); 7,39 d (J = 7,5 Hz, 2H); 7,58 d (J = 8 Hz, 1H).

20

Beispiel 5

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfinyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

25

Beispiel 6

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

30 600 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 405 mg *m*-Chlorperbenzoësäure (ca. 60%ig) versetzt und die Mischung 15 Minuten bei

-51-

20°C gerührt. Man versetzte mit Natriumdisulfidlösung, extrahierte zweimal mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch

5 Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 525 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfinyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester,
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 ppm t (J = 8 Hz, 3H); 1,43-1,54 m (2H); 1,62-1,78 m (6H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,50 s (3H); 3,25-3,35 m (1H); 3,43-3,53 m (1H);
10 3,67 s (3H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1H); 7,00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,40 s (4H); 7,78 d (J = 8 Hz, 1H),

und 239 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester,

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 ppm t (J = 8 Hz, 3H); 1,42-1,54 m (2H); 1,62-1,92 (6H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,48 s (3H); 3,48 t (J = 8 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1H); 7,00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,39 s (4H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1H).

20

Beispiel 7

6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

25 800 mg 6-[[2-Mercapto-1-(4-methylphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 8 ml *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit 0,3 ml Benzylbromid, 438 mg Kaliumhydrogencarbonat und 75 mg Dicyclohexano-18-krone-6 versetzt und die Mischung 15 Stunden bei 20°C gerührt. Man filtrierte und engte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 976 mg.

30 MS (EI): 474 (Molekülionpeak)

Beispiel 8**6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

5

Beispiel 9**6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

10

500 mg 6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-Methylphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 9 ml Dichlormethan gelöst, mit 303 mg *m*-Chlorperbenzoësäure (ca. 60%ig) versetzt und die Mischung 2 Stunden bei 20°C gerührt. Man versetzte mit Natriumdisulfitlösung, extrahierte zweimal mit

15 Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 232 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-

20 methylester,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,53 ppm m (2H); 1,62-1,84 m (4H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,42 s (3H); 3,64 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,58 d (J = 12 Hz, 1H); 4,88 d (J = 12 Hz, 1H); 6,50 d (J = 2 Hz, 1H); 6,75-6,93 m (2H); 7,01 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,12 d (J = 8 Hz, 2H); 7,20-7,33 m (5H); 7,82 d (J = 8 Hz, 1H),

25

und 189 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,54 ppm m (2H); 1,58-1,82 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,42 s (3H); 3,67 s (3H); 3,86 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,75 s (2H); 6,38 d (J = 2 Hz, 1H); 6,86 d (J = 8 Hz, 2H); 7,03 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,15-7,38 m (7H); 7,82 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 10**6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(2-pyridinyl)mercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

5 200 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-mercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden mit 80 µl 2-Chlorpyridin 14 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 200 µl 2-Chlorpyridin wurde 3 Stunden auf 170°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 40 mg.

10 MS (EI): 461 (Molekülionpeak)

Beispiel 11**N-(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benz-****imidazol-6-yl]oxy]hexanamid**

100 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 mit 3-Methoxypropylamin umgesetzt. Man erhielt 38 mg.

20 MS (EI): 483 (Molekülionpeak)

Beispiel 12**N-(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-methylphenyl)-2-propansulfonyl-1H-benz-****imidazol-6-yl]oxy]hexanamid**

100 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 mit 3-Methoxypropylamin umgesetzt. Man erhielt 105 mg.

30 MS (EI): 515 (Molekülionpeak)

Beispiel 13***N-(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-methylphenyl)-2-benzylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid***

5 100 mg 6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 mit 3-Methoxypropylamin umgesetzt. Man erhielt 53 mg.
MS (EI): 531 (Molekülionpeak)

10

Beispiel 14***N-(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid***

15 100 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 mit 3-Methoxypropylamin umgesetzt. Man erhielt 22 mg.
MS (EI): 563 (Molekülionpeak)

20

Beispiel 15***6-[[2-(Morpholin-4-yl)-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester***

25 a) **6-[[1-Phenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**
7,5 g 6-(3-Phenylamino-4-aminophenyl)oxyhexansäuremethylester wurden mit 8,23 g Harnstoff versetzt und die Mischung 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Man versetzte nach dem Erkalten mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, 30 wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde

-55-

aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhielt 4,27 g. Fp. 146,5-148°C **b) 6-[[2-Chlor-1-phenyl-1H-benzimidazol-1-yl]oxy]hexansäuremethylester**

3 g 6-[[1-Phenyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester

5 wurden mit 12 ml Phosphoroxychlorid versetzt und die Mischung 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man rührte nach dem Erkalten in ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung ein, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

10 Man erhielt 1,28 g.

MS (EI): 372 (Molekülionpeak)

c) 6-[[2-(Morpholin-4-yl)-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester

15 657 mg 6-[[2-Chlor-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 13 ml Morpholin gelöst und die Mischung 6 Stunden bei 120°C gerührt. Man engte im Vakuum weitestgehend ein, versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 271 mg.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,54 ppm m (2H); 1,55-1,80 (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,20 t (J = 7,5 Hz, 4H); 3,66 s (3H); 3,66 t (J = 7,5 Hz, 4H); 3,92 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1H); 6,82 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,45-7,61 m (6H).

25

Beispiel 16

6-[[2-(Piperidin-1-yl)-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester

30 100 mg 6-[[2-Chlor-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 2,5 ml Piperidin gelöst und die Mischung 5 Stunden bei 100°C gerührt. Man engte im Vakuum weitestgehend ein, versetzte mit Wasser,

-56-

extrahierte mit Ethylacetat, trocknete die organisch Phase über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 30 mg.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,57 ppm m (8H); 1,63-1,80 m (4H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,10-3,18 m (4H); 3,65 s (3H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1H); 6,79 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,40-7,58 m (6H).

Beispiel 17

10 **10 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

a) **6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäuremethylester**

15 5 g 6-[3-(4-Methylphenyl)-4-aminophenyl]oxyhexansäuremethylester wurden mit 5,28 g Harnstoff versetzt und die Mischung 5 Stunden auf 150°C erhitzt. Man versetzte nach dem Erkalten mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde 20 aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhielt 2,54 g.

Fp. 99-100°C

b) **6-[[2-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester**

25 2,5 g 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäuremethylester wurden mit 10 ml Phosphoroxychlorid versetzt und die Mischung 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man rührte nach dem Erkalten in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ein, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engte im 30 Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 1,28 g.

-57-

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,54 ppm m (2H); 1,60-1,84 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,50 s (3H); 3,66 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,58 d (J = 2 Hz, 1H); 6,92 d (J = 8 Hz, 1H); 7,30 d (J = 7,5 Hz, 2H); 7,40 d (J = 7,5 Hz, 2H); 7,60 d (J = 8 Hz, 1H).

5

c) 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäuremethylester

240 mg 6-[[2-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester wurden mit 0,2 ml *N,N*-Dimethylformamid und 0,7 ml Morpholin 10 versetzt und das Gemisch 7,5 Stunden bei 110°C gerührt. Man setzte weitere 0,7 ml Morpholin zu und erhitzte während weiterer 4 Stunden bei 110°C. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 7 mg.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,53 ppm m (2H); 1,60-1,82 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,50 s (3H); 3,20 t (J = 7,5 Hz, 4H); 3,68 s (3H); 3,68 t (J = 7,5 Hz, 4H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,60 d (J = 2 Hz, 1H); 6,80 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,38 s (4H); 7,48 d (J = 8 Hz, 1H).

20

Beispiel 18

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(piperidin-1-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

25 240 mg 6-[[2-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester wurden mit 0,2 ml *N,N*-Dimethylformamid und 0,75 ml Piperidin versetzt und das Gemisch 7,5 Stunden bei 110°C gerührt. Man setzte weitere 0,75 ml Piperidin zu und erhitzte während weiterer 4 Stunden bei 110°C. Man versetzte mit Wasser, extrahierte mit Ethylacetat, trocknete die organische 30 Phase über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 16 mg.

-58-

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,40-1,58 ppm m (8H); 1,62-1,82 m (4H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,48 s (3H); 3,14-3,22 m (4H); 3,68 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,58 d (J = 2 Hz, 1H); 6,78 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,36 s (4H); 7,50 d (J = 8 Hz, 1H).

5

Beispiel 19

N-(3-Methoxypropyl)-6-[[2-(morpholin-4-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid

10 135 mg 6-[[2-(Morpholin-4-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 mit 3-Methoxypropylamin umgesetzt. Man erhält 94 mg.

MS (EI): 480 (Molekülionpeak)

15 **Beispiel 20**

N-(3-Methoxypropyl)-6-[[2-(piperidin-1-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid

20 100 mg 6-[[2-(Piperidin-1-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-methylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 mit 3-Methoxypropylamin umgesetzt. Man erhält 47 mg.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,40-1,55 ppm m (8H); 1,60-1,80 m (4H); 2,18 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,14-3,24 m (4H); 3,36 s (3H); 3,36-3,42 m (2H); 3,45 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,00 s (breit) (1H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1H); 6,80 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,40-7,62 m (6H).

Beispiel 21

6-[[2-Methoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

30 200 mg 6-(3-Phenylamino-4-aminophenyl)oxyhexansäuremethylester wurden mit 0,12 ml Tetramethylorthocarbonat und 40 µl Essigsäure versetzt und die

-59-

Mischung 4 Stunden auf 80°C erhitzt. Man versetzte nach dem Erkalten mit 1 N Natronlauge, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch 5 Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 104 mg.
Fp. 104-106°C

Beispiel 22

10 6-[[2-Methoxy-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

56 mg 6-[[2-Methoxy-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Man erhielt 33 mg.
15 Fp. 134-136°C

Beispiel 23

6-[[2-Ethoxy-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

20 200 mg 6-(3-Phenylamino-4-aminophenyl)oxyhexansäuremethylester wurden mit 0,19 ml Tetraethylorthocarbonat und 40 µl Essigsäure versetzt und die Mischung 4 Stunden auf 80°C erhitzt. Man versetzte nach dem Erkalten mit 1 N Natronlauge, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten 25 organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 124 mg.
1H-NMR (CDCl₃): δ = 1,45 ppm t (J = 8 Hz, 3H); 1,45-1,55 m (2H); 1,63-1,85 m (4H); 2,35 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,95 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,60 t (J = 8 Hz, 2H); 6,72 d (J = 2 Hz, 1H); 6,83 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,40-7,60 m (6H).

-60-

Beispiel 24**6-[[2-Ethoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl] oxy]hexansäure**

50 mg 6-[[2-Ethoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
5 wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Man erhielt 44 mg.

Fp. 127-130°C

10 Beispiel 25**6-[[1-Phenyl-2-phenylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

200 mg 6-(3-Phenylamino-4-aminophenyl)oxyhexansäuremethylester wurden in
15 1 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, die Lösung mit 85 µl Phenylisocyaniddichlorid
versetzt und die Mischung 6 Stunden auf 65°C erhitzt. Man versetzte nach dem
Erkalten mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten
organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über
Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch
20 Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 55 mg.
MS (EI): 429 (Molekülionpeak)

Beispiel 26**25 6-[[1-Phenyl-2-phenylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

50 mg 6-[[1-Phenyl-2-phenylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
methylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Man
erhielt 33 mg.
30 Fp. 148-149.5°C

-61-

Beispiel 27

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenylamino-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

5 250 mg 6-[3-(4-Methylphenyl)-4-aminophenyl]oxyhexansäuremethylester wurden in 1 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, die Lösung mit 0,1 ml Phenylisocyanid-dichlorid versetzt und die Mischung 8 Stunden auf 65°C erhitzt. Man versetzte nach dem Erkalten mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Ethylacetat und Diethylether kristallisiert. Man erhielt 147 mg. Fp. 142-143,5°C

15 **Beispiel 28**

6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

200 mg 6-(3-Phenylamino-4-aminophenyl)oxyhexansäuremethylester wurden in 20 2 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 90 µl Propylisothiocyanat versetzt und die Mischung 3 Stunden auf 50°C erhitzt. Man versetzte nach dem Erkalten mit ges. Ammoniumchloridlösung, verdünnte mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 140 mg eines Thioharnstoffderivats, die in 1,5 ml Methanol gelöst wurden. Zu dieser Lösung gab man 0,16 ml Jodmethan und erhitzte 4 Stunden zum Rückfluss. Man versetzte nach dem Erkalten mit 1 N wässriger Salzsäure, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 72 mg. MS (EI): 395 (Molekülionpeak)

-62-

Beispiel 29**6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

30 mg 6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 umgesetzt. Man erhielt 17 mg.

Fp. 123-125°C

10 Beispiel 30**6-[[2-(*N*-Methyl-*N*-propyl)amino-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester**

20 mg 6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man setzte 10 mg Natriumhydrid (80%ig in Mineralöl) zu, rührte 30 Minuten bei 20°C, setzte dann bei 0°C 50 µl Jodmethan zu und rührte 1 Stunde bei 0°C. Man versetzte mit ges. Ammoniumchloridlösung, verdünnte mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 6 mg.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,70 ppm t (J = 7,5 Hz, 3H); 1,38-1,53 m (4H); 1,63-1,83 m (4H); 2,31 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,82 s (3H); 3,02 t (J = 7,5 Hz; 2H); 3,67 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,53 d (J = 2 Hz, 1H); 6,77 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,40-7,60 m (6H).

Beispiel 31**6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyloxy-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

30 150 mg 6-[[2-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden in 2 ml Dimethylformamid gelöst, mit 54 mg Kaliumcarbonat

-63-

und 37 mg Phenol versetzt und das Gemisch für 7 Tage bei 150°C gerührt. Nach dem Erkalten versetzte man mit ges. Ammoniumchloridlösung, verdünnte mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über 5 Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 78 mg.
MS (EI): 430 (Molekülionpeak)

10 **Beispiel 32**

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

15 150 mg 6-[[2-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
methylester wurden in 2 ml Dimethylformamid gelöst, mit 54 mg Kaliumcarbonat und 40µl Thiophenol versetzt und das Gemisch für 5 Stunden bei 140°C gerührt. Nach dem Erkalten versetzte man mit ges. Ammoniumchloridlösung, verdünnte mit Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über 20 Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Man erhielt 158 mg.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,40-1,52 ppm m (2H); 1,60-1,82 m (6H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,45 s (3H); 3,65 s (3H); 3,91 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1H); 6,90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,10-7,44 m (9H); 7,68 d (J = 8 Hz, 1H).

25

Beispiel 33

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfinyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

30

Beispiel 34**6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäurem thylester**

5 180 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäuremethylester wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 112 mg *m*-Chlorperbenzoësäure (ca. 55%ig) versetzt und die Mischung 5 Stunden bei 20°C gerührt. Man versetzte mit Natriumdisulfitlösung, extrahierte zweimal mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 56 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester,

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,40-1,50 ppm m (2H); 1,60-1,80 m (6H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,48 s (3H); 3,64 s (3H); 3,85 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,48 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,02-7,12 m (2H); 7,20-7,45 m (7H); 7,78 d (J = 8 Hz, 1H).

20 und 39 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-hexansäuremethylester,

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,38-1,52 ppm m (2H); 1,60-1,80 m (6H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,50 s (3H); 3,64 s (3H); 3,83 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,38 d (J = 2 Hz, 1H); 6,98 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,10 d (J = 8 Hz, 2H); 7,27 d (J = 8 Hz, 2H); 7,43 dd (J = 8, 8 Hz, 2H); 7,58 m (1H); 7,72 d (J = 8, 8 Hz, 2H); 7,78 d (J = 8 Hz, 1H).

-65-

Beispiel 35

6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

109 mg 6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
5 methylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithium-
hydroxid umgesetzt. Man erhielt 104 mg.
MS (EI): 398 (Molekülionpeak)

10 **Beispiel 36**

6-[[1-Phenyl-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

228 mg 6-[[1-Phenyl-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure-
methylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithium-
15 hydroxid umgesetzt. Man erhielt 152 mg.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 ppm t (J = 8 Hz, 3H); 1,45-1,60 m (2H); 1,62-1,95 m
(6H); 2,36 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,45-3,56 m (2H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,51 d (J
= 2 Hz, 1H); 7,02 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,48-7,66 m (5H); 7,77 d (J = 8 Hz, 1H).

20

Beispiel 37

**6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure-
methylester**

25 490 mg 6-[(2-Mercapto-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethyle-
ester wurden in 7 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 0,19 ml Benzylbromid,
278 mg Kaliumhydrogencarbonat und 49 mg Dicyclohexano-18-krone-6 versetzt
und die Mischung 15 Stunden bei 20°C gerührt. Man filtrierte und engte das Fil-
trat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an
30 Kieselgel gereinigt. Man erhielt 548 mg.

-66-

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,43-1,55 ppm m (2H); 1,62-1,83 m (6H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,58 s (2H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1H); 6,90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,20-7,59 m (10H); 7,69 d (J = 8 Hz, 1H).

5

Beispiel 38

6-[[1-Phenyl-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

10 300 mg 6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester wurden in 6 ml Dichlormethan gelöst, mit 468 mg *m*-Chlorperbenzoësäure (ca. 60%ig) versetzt und die Mischung 48 Stunden bei 20°C gerührt. Man versetzte mit Natriumdisulfitlösung, extrahierte zweimal mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 179 mg.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42-1,55 ppm m (2H); 1,58-1,84 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,66 s (3H); 3,85 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,75 s (2H); 6,38 d (J = 2 Hz, 1H);
15 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7,04 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,20-7,50 m (8H); 7,82 d (J = 8 Hz, 1H).

Beispiel 39

25 6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure

235 mg 6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithiumhydroxid umgesetzt. Man erhielt 179 mg.
30 MS (EI): 446 (Molekülionpeak)

-67-

Beispiel 40**6-[[1-Phenyl-2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure**

5 175 mg 6-[[1-Phenyl-2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithiumhydroxid umgesetzt. Man erhielt 143 mg.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,42\text{-}1,88$ m (6H); 2,38 t ($J = 7,5$ Hz, 2H); 3,85 t ($J = 7,5$ Hz, 2H); 4,75 s (2H); 6,38 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6,97 dd ($J = 8, 2$ Hz, 2H); 7,06 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7,18-7,50 m (8H); 7,83 d ($J = 8$ Hz, 1H).

Beispiel 41**6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-****15 säure**

128 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithiumhydroxid umgesetzt. Man erhielt 98 mg.
20 MS (EI): 412 (Molekülionpeak)

Beispiel 42**6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexan-****25 säure**

147 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithiumhydroxid umgesetzt. Man erhielt 71 mg.
30 MS (EI): 444 (Molekülionpeak)

-68-

Bispiel 43

6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

5 130 mg 6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithiumhydroxid umgesetzt. Man erhielt 120 mg.
MS (EI): 460 (Molekülionpeak)

10

Beispiel 44

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure

15 293 mg 6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester wurden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 mit Lithiumhydroxid umgesetzt. Man erhielt 114 mg.
MS (EI): 492 (Molekülionpeak)

20

Beispiel 45

Hemmung der Mikroglia-Aktivierung

25 Zur *in vitro* Darstellung von Aß-aktivierten Mikroglia werden primäre Ratten-Mikroglia mit synthetischem Aß Peptid inkubiert:

Zur Simulierung von Aß-Ablagerungen wird synthetisches Aß Peptid auf 96-Loch Gewebekulturplatten eingetrocknet. Dazu wird eine Peptidstammlösung von 2mg/ml H₂O 1:50 in H₂O verdünnt. Zur Beschichtung der 96-Loch Platten werden 30 µL dieser verdünnten Peptidlösung/Loch eingesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur eingetrocknet.

-69-

Primäre Rattenmikroglia werden von gemischten Gliakulturen geerntet, die von P3 Rattenhirnen gewonnen wurden. Zu Herstellung von gemischten Gliakulturen werden die Hirne von 3 Tage alten Ratten entnommen und von Hirnhäuten befreit. Die Zellvereinzelung wird durch Trypsinisierung erreicht

5 (0,25 % Trypsinlösung, 15 Minuten, 37°C)). Nach Abtrennung von nicht-verdauten Gewebefragmenten mit Hilfe eines 40µm Nylonnetzes werden die isolierten Zellen abzentrifugiert (800 Umdrehungen/10 Minuten). Das Zellpellet wird in Kulturmedium resuspendiert und in 100 ml Gewebekulturflaschen überführt. (1 Hirn/ Gewebekulturflasche). Die Zellen werden über einen

10 Zeitraum von 5 bis 7 Tagen in Dulbeccos modified Eagle Medium (DMEM, mit Glutamin), supplementiert mit Penicillin (50 U/ml), Streptomycin (40 µg/ml) und 10 % (v/v) fötalem Kälber Serum (FCS) bei 37°C und 5 % CO₂ kultiviert. Während dieser Inkubation wird ein adhäsiver Zellrasen gebildet, der haupt-sächlich aus Astrozyten besteht. Mikroglia proliferieren als nicht- oder schwach-15 adhesive Zellen auf diesem und werden über Schüttelinkubation abgeerntet (420 Umdrehungen/Minute, 1 Stunde).

Zur Aktivierung der Mikroglia durch Aß-Peptid werden 2,5 mal 10⁴ Mikroglia/Loch auf Aß-beschichtete Gewebekulturplatten ausgesät und über 20 einen Zeitraum von 7 Tagen in DMEM (mit Glutamin), supplementiert mit Penicillin (50 U/ml), Streptomycin (40 µg/ml) und 10 % (v/v) fötalem Kälber Serum (FCS) bei 37°C und 5 % CO₂ inkubiert. Am Tag 5 wird eine erfindungsgemäße Verbindung in verschiedenen Konzentrationen (0,1, 0,3, 1,3 und 10 µM) zugegeben.

25 Zur Quantifizierung der Mikroglia-Reaktivität wird am Kultivierungstag 7 die metabolische Aktivität über die Reduktion von MTS (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(sulfophenyl)-2H-tetrazolium), Owen's Reagenz, Baltrop, J.A. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1, 6111 (1991)) gemessen. Die Prozent Inhibition bezieht sich auf eine nur mit DMSO behandelte Kontrolle. Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die Mikroglia-Aktivierung. Die Verbindung des Beispiels 9 (6-[[1-(4-Methylphenyl)-

-70-

2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

zeigt eine Hemmung von

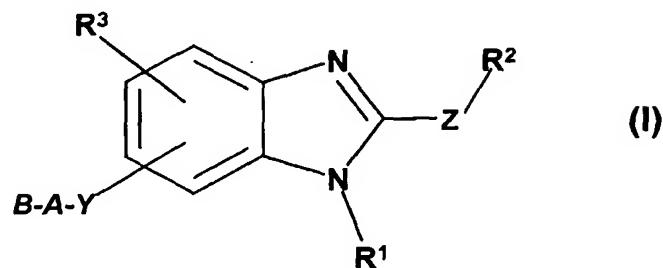
IC_{50} = 0.46 μ M und die Verbindung des Beispiels 15 6-[(2-(Morpholin-4-yl)-1-

phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester eine Hemmung von

5 IC_{50} = 0.87 μ M.

Patentansprüche:

1) Benzimidazolderivate mit der allgemeinen Formel I



5

worin

R¹ für eine Arylgruppe oder eine fünf- oder sechsgliedrige
 10 Heteroarylgruppe mit einem oder zwei Heteroatomen, ausgewählt
 aus der Gruppe, umfassend N, S und O, steht,
 wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei Resten
 unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der
 Gruppe, umfassend F, Cl, Br, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴,
 15 C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, X-OH, X-
 OR⁴, X-OCOR⁴, X-OCONHR⁴,
 X-COR⁴, X-C(=O)R⁴, X-CN, X-COOH, X-COOR⁴, X-CONH₂,
 X-CONR⁴R⁴, X-CONHR⁴,
 20 X-CONHOH, X-SR⁴, X-SOR⁴, X-SO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴,
 SO₂NR⁴R⁴, NO₂, X-NH₂,
 X-NHR⁴, X-NR⁴R⁴, X-NHSO₂R⁴, X-NR⁴SO₂R⁴, X-NHCOR⁴, X-
 25 NHCOOR⁴, X-NHCONHR⁴ und R⁴,
 wobei X eine Bindung, CH₂, (CH₂)₂ oder CH(CH₃) ist und
 wobei ferner R⁴ und R⁴ unabhängig voneinander die weiter unten
 angegebenen Bedeutungen haben, und
 wobei zwei Substituenten an R¹ jeweils so miteinander verknüpft
 sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-

-72-

1,2-diylbisoxo-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden, wenn die Substituenten an R' zueinander orthoständig sind,

5 **Z** für eine Gruppierung steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
 NH, NR'' , O, S, SO und SO₂, worin R'' die nachstehend
 angegebene Bedeutung hat,

10 **R'** und **R''** für jeweils einen Rest stehen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
 C₁₋₄-Perfluoralkyl, C₁₋₆-Alkyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇ Cycloalkyl),
 (C₀₋₃-Alkandiyl-Aryl) und (C₀₋₃-Alkandiyl-Heteraryl),
 wobei die Heterarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder
 zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
 N, S und O, und wobei **R'** und **R''** unabhängig voneinander gewählt
 sind,
 wobei die Aryl- und/oder Heterarylgruppe jeweils mit bis zu zwei
 Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe,
 umfassend F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, CF₃, C₂F₅
 und SO₂NH₂, und/oder eine anellierte Methandiylbisoxo- und/oder
 Ethan-1,2-diylbisoxylgruppe tragen kann,
 wobei ein Ringglied im Cycloalkylring ferner Ring-N oder Ring-O
 sein kann, wenn der Cycloalkylring fünfgliedrig ist, oder ein oder
 zwei Ringglieder im Cycloalkylring jeweils Ring-N- und/oder Ring-
 O-Atome sein können, wenn der Cycloalkylring sechs- oder
 siebengliedrig ist,
 wobei ferner die Ring-N-Atome mit C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl
 substituiert sein können,
 oder wenn **Z** NR'' ist, **R'** und **R''** gemeinsam mit **Z** einen fünf- bis
 siebengliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, wobei der
 heterocyclische Ring gesättigt sein kann, der ein weiteres N-, O-
 oder S-Atom enthalten kann und der mit einem Rest substituiert
 sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₄-Alkyl, (C₀₋₃-

-73-

Alkandiyl-C₁₋₃-Alkoxy), C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl,
Aminocarbonyl und Phenyl,

R³ für einen oder zwei unabhängig voneinander wählbare
 5 Substituenten steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
 Wasserstoff, F, Cl, Br, OH, OR⁴, OCOR⁴, OCONHR⁴, COR⁴, CN,
 COOH, COOR⁴, CONH₂, CONHR⁴, CONR⁴R⁴, CONHOH,
 CONHOR⁴, SR⁴, SOR⁴, SO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴,
 NO₂, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁴, NSO₂R⁴, NR⁴SO₂R⁴, NSO₂R⁶,
 10 NR⁴SO₂R⁶, NHCOR⁴, NHCOOR⁴, NHCONHR⁴ und R⁴,
 wobei die Reste R⁴, R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander gewählt
 werden und die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,

A für eine Gruppe steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
 15 C₁₋₁₀-Alkandiyl, C₂₋₁₀-Alkendiyl, C₂₋₁₀-Alkindiyl und
 (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkandiyl-C₀₋₃-Alkandiyl),
 wobei ein Ringglied im Cycloalkyrling Ring-N oder Ring-O sein
 kann, wenn der Cycloalkyrling fünfgliedrig ist, oder ein oder zwei
 Ringglieder im Cycloalkyrling jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-
 20 Atome sein können, wenn der Cycloalkyrling sechs- oder
 siebengliedrig ist, wobei die Ring-N-Atome mit mindestens einem
 Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
 C₁₋₃-Alkyl- und C₁₋₃-Alkanoyl-Reste, substituiert sein können,
 wobei in den aliphatischen Ketten der C₁₋₁₀-Alkandiyl-, C₂₋₁₀-
 25 Alkendiyl-, C₂₋₁₀-Alkindiyl- und (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkandiyl-
 C₀₋₃-Alkandiyl)-Gruppen ferner ein C-Atom gegen O, NH, N-C₁₋₃-
 Alkyl oder N-C₁₋₃-Alkanoyl ausgetauscht sein kann und
 wobei mindestens eine der Alkyl- und Cycloalkylgruppen mit einem
 Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend =O, OH, O-C₁₋₃-Alkyl,
 30 NH₂, NH-C₁₋₃-Alkyl, NH-C₁₋₃-Alkanoyl, N(C₁₋₃-Alkyl)₂ und
 N(C₁₋₃-Alkyl)(C₁₋₃-Alkanoyl), substituiert sein kann,

-74-

B für einen Rest steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R^{5'}, CONHOH, CONHOR⁶ und Tetrazolyl,
wobei **B** an ein C-Atom der Gruppe **A** gebunden ist,
5 wobei die Reste R⁵ und R^{5'} unabhängig voneinander gewählt werden und die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,

Y für eine Gruppe steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴ und NSO₂R⁶,
10 wobei die Reste R⁴ und R⁸ die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,

R⁴ und R⁶ jeweils für einen Rest stehen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl und (C₀₋₃-Alkandiyl- C₃₋₇-Cyclo-alkyl),
15 wobei ein Ringglied im Cycloalkyrling Ring-N oder Ring-O sein kann, wenn der Cycloalkyrling fünfgliedrig ist, oder dass ein oder zwei Ringglieder im Cycloalkyrling jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wenn der Cycloalkyrling sechs- oder siebengliedrig ist, wobei die Ring-N-Atome mit C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkanoyl substituiert sein können,
20

R⁵ und R^{5'} jeweils für einen Rest stehen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, wobei ein C-Atom in mindestens einem der Reste R⁵ und R^{5'} gegen O, S, SO, SO₂, NH, N-C₁₋₃-Alkyl oder N-C₁₋₃-Alkanoyl ausgetauscht sein kann, ferner (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl), wobei ein Ringglied im Cycloalkyrling Ring-N oder Ring-O sein kann, wenn der Cycloalkyrling fünfgliedrig ist, oder dass ein oder zwei Ringglieder im Cycloalkyrling jeweils ein oder zwei Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wenn der Cycloalkyrling sechs- oder
25

30

-75-

siebengliedrig ist, wobei die Ring-N-Atome mit mindestens einem Rest substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C_{1-3} -Alkyl-Reste und C_{1-3} -Alkanoyl-Reste,
5 ferner (C_{0-3} -Alkandiyl-Aryl) und (C_{0-3} -Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig sein kann und ein oder zwei Heteroatome enthalten kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O,
10 wobei ferner mindestens einer der Alkyl- und Cycloalkylreste von R^5 und $R^{5'}$ mit bis zu zwei Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF_3 , C_2F_5 , OH, $O-C_{1-3}$ -Alkyl, NH_2 , $NH-C_{1-3}$ -Alkyl, $N(C_{1-3}$ -Alkyl) $_2$, $N(C_{1-3}$ -Alkyl)(C_{1-3} -Alkanoyl), COOH, $CONH_2$ und $COO-C_{1-3}$ -Alkyl, und dass mindestens einer der Aryl- und Heteroarylreste von R^5 und $R^{5'}$ mit bis zu zwei Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 , NO_2 , $N(CH_3)_2$, CF_3 , C_2F_5 und SO_2NH_2 , und/oder dass mindestens einer der Alkyl- Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heteroarylreste von R^5 und $R^{5'}$ eine anellierte Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxo Gruppe tragen kann,
15 20 oder wobei R^5 und $R^{5'}$ gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von B einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden können, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkyl, (C_{0-2} -Alkandiyl- C_{1-4} -Alkoxy), C_{1-4} -Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl oder Aryl,
25

R^6 für einen Rest steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend (C_{0-3} -Alkandiyl-Aryl) und (C_{0-3} -Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und
30

-76-

wobei mindestens eine der Aryl- und Heteroarylgruppen mit jeweils bis zu zwei Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 , NO_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , C_2F_5 und SO_2NH_2 , oder dass mindestens eine der Aryl- oder Heteroarylgruppen auch eine anellierte Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxo Gruppe tragen kann.

- 5 2) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Phenyl steht und mit bis zu zwei Resten unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^4$, $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^4\text{R}^4$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{NHR}^4$, $\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, OH, OR^4 , OCOR^4 , OCONHR^4 , COR^4 , $\text{C}(\text{NOH})\text{R}^4$, CN, COOH, COOR^4 , CONH_2 , CONR^4R^4 , CONHR^4 , CONHOH, SR^4 , SOR^4 , SO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, NO_2 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^4 , NHCONHR^4 und R^4 .
- 10 3) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 , OH, OR^4 , NHSO_2R^6 und NHCOR^4 .
- 15 4) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass B für einen Rest steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR^5 , CONH_2 , CONHR^5 und CONR^5NR^5 .
- 20 5) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y für O steht.
- 25 6) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 für eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe steht, wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O.

-77-

7) Benzimidazole der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^1 eine Phenylgruppe ist, die mit bis zu zwei Resten unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:

5 F, Cl, Br,
 $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^4$, $C(NH)NR^4R^{4''}$, $C(NR^4)NH_2$, $C(NR^4)NHR^4$,
 $C(NR^4)NR^4R^{4''}$,
 OH , OR^4 , $OCOR^4$, $OCONHR^4$,
 COR^4 , $C(NO)R^4$,
10 CN , $COOH$, $COOR^4$, $CONH_2$, $CONR^4R^{4''}$, $CONHR^4$, $CONHOH$,
 SR^4 , SOR^4 , SO_2R^4 ,
 SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^{4''}$,
 NO_2 , NH_2 , NHR^4 , $NR^4R^{4''}$, $NHCONHR^4$ und
 R^4 ,
15 wobei die Reste R^4 und $R^{4''}$ gemäß nachstehend angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden und wobei zwei Substituenten an R^1 so miteinander verknüpft sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxo-, Ethan-1,2-diylbisoxo-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden,
20 wenn sie zueinander orthoständig sind,

Z NH , NR^2 , O , SO oder SO_2 ,

R^2 und $R^{2''}$ unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
25 C_{1-4} -Perfluoralkyl, C_{1-6} -Alkyl, (C_{0-3} -Alkandiyl-Aryl) und (C_{0-3} -Alkandiyl-Heteroaryl),
wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
30 N , S und O , und
wobei die Aryl- und Heteroarylgruppe jeweils mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F , Cl , Br , CH_3 ,

-78-

C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, CF₃, C₂F₅ und SO₂NH₂, substituiert sein können

oder wenn Z $NR^{2'}$ ist, R^2 und $R^{2'}$ gemeinsam mit Z einen fünf- bis siebengliedrigen heterocyclischen Ring bilden, wobei ferner der heterocyclische Ring ein zusätzliches O- oder S-Atom enthalten und optional substituiert sein kann mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₄-Alkyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₁₋₃-Alkoxy), C₁₋₄-Alkanoyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl und Aryl,

10 R^3 Wasserstoff,

15 **A** geradkettiges oder verzweigtes Alkandiyl mit bis zu 8 C-Atomen,

15 **B** ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵ und CONR⁵R^{5'}, jeweils gebunden an ein C-Atom der Gruppe **A**,

15 wobei die Reste R^5 und $R^{5'}$ gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,

20 Y O

20 worin in den vorstehenden Resten die Reste R^4 , $R^{4'}$, R^5 und $R^{5'}$ die folgenden Bedeutungen haben:

25 R^4 und $R^{4'}$ unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₃-Alkinyl und (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl),

25 wobei Alkylreste optional mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend OH, OCH₃ und SCH₃, substituiert sein können,

-79-

R^5 und $R^{5'}$ unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₀₋₃-Alkandiyl-Phenyl) und (C₀₋₃-Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder
5 sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, OH, O-C₁₋₃-Alkyl, NH₂, NH-C₁₋₃-Alkyl, NH-C₁₋₃-Alkanoyl, N(C₁₋₃-Alkyl)₂, N(C₁₋₃-Alkyl)(C₁₋₃-Alkanoyl), COOH, CONH₂ und COO-C₁₋₃-Alkyl, und alle
10 zuvor genannten Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, N(CH₃)₂, CF₃, C₂F₅ und SO₂NH₂, substituiert sein können und/oder auch eine anellierte
15 Methandiylibisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxylgruppe tragen können, oder R^5 und $R^{5'}$ gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von **B** einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C₁₋₄-Alkyl,
20 (C₀₋₂-Alkandiyl-C₁₋₄-Alkoxy), C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Phenyl.

8) Benzimidazolderivate nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 und $R^{5'}$ jeweils für einen Rest stehen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, (C₀₋₃-Alkandiyl-C₃₋₇-Cycloalkyl), (C₀₋₃-Alkandiyl-Aryl) und (C₀₋₃-Alkandiyl-Heteroaryl), wobei Aryl für Phenyl steht und die Alkyl- und Cycloalkylreste mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF₃, C₂F₅, OH, O-C₁₋₃-Alkyl, NH₂, NH-C₁₋₃-Alkyl, NH-C₁₋₃-Alkanoyl, N(C₁₋₃-Alkyl)₂, (N(C₁₋₃-Alkyl)(C₁₋₃-Alkanoyl), COOH, CONH₂ und COO-C₁₋₃-Alkyl, substituiert sind.

-80-

9) Benzimidazolderivate nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass Aryl in R' für Phenyl (C_6H_5 -) oder p -Methyl-phenyl (p - CH_3 - C_6H_4 -) steht.

10) Benzimidazolderivate nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für C_{1-3} -Alkyl, Phenyl, Methylphenyl, Benzyl oder Heteroaryl steht.

11) Benzimidazolderivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1

6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-Phenyl-2-propansulfinyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-Phenyl-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfinyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfinyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(2-pyridinyl)mercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
 N -(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-methylphenyl)-2-propylmercapto-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid
 N -(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-methylphenyl)-2-propansulfonyl-1H-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid
 N -(3-Methoxypropyl)-6-[[2-benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1H-

benzimidazol-6-yl]oxy]
N-(3-Methoxypropyl)-6-[[1-(4-Methylphenyl)-2(-phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid
6-[[2-(Morpholin-4-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[2-(Piperidin-1-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(piperidin-1-yl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
N-(3-Methoxypropyl)-6-[[2-(morpholin-4-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid
N-(3-Methoxypropyl)-6-[[2-(piperidin-1-yl)-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexanamid
6-[[2-Methoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[2-Methoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[2-Ethoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[2-Ethoxy-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[1-Phenyl-2-phenylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-Phenyl-2-phenylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-Phenyl-2-propylamino-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[2-(*N*-Methyl-*N*-propyl)amino-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenyloxy-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-phenylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfinyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester

-82-

6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-Phenyl-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[1-Phenyl-2-propansulfonyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
5 6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäuremethylester
6-[[1-Phenyl-2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäuremethylester
6-[(2-Benzylmercapto-1-phenyl-1*H*-benzimidazol-6-yl)oxy]hexansäure
10 6-[[1-Phenyl-2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propylmercapto-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-propansulfonyl-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[2-Benzylmercapto-1-(4-methylphenyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]hexansäure
6-[[1-(4-Methylphenyl)-2-(phenylmethansulfonyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]oxy]-
15 hexansäure.

12) Verwendung der Benzimidazolderivate mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen
20 sowie zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen, wobei die Benzimidazolderivate zusätzlich auch Verbindungen umfassen, bei denen **B** für Wasserstoff steht.

13) Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens ein Benzimidazolderivate mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 sowie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
25

14) Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 – 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen, allergischen, infektiösen oder autoimmunen Erkrankungen.
30

-83-

15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Stroke.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D235/26	C07D235/28	C07D235/30	A61K31/4184	A61P31/00
	A61P37/06	A61P37/08	C07D401/12		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 16 915 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 21 October 1999 (1999-10-21) Seite 7; Verbindungen 3,4 page 9 -page 11; claims 1-8,10-12 ---	7-15
X	WO 95 07263 A (SCHERING AG (DE)) 16 March 1995 (1995-03-16) Seite 10, 4. Absatz page 11 -page 15; examples page 16; claim 1 ---	7-15
X	EP 0 531 883 A (THOMAE GMBH (DE)) 17 March 1993 (1993-03-17) cited in the application page 19, line 46 page 22, line 57 page 29 -page 47; examples page 49 -page 52; claim 1 ---	7-15
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the International search report

28 August 2002

09/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07561

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 552 426 A (LUNN WILLIAM H W ET AL) 3 September 1996 (1996-09-03) cited in the application column 1, line 49 - line 59 Spalte 2, Formel I column 9 -column 50; examples ---	7-15
Y	WO 00 59886 A (NEUROGEN CO (US)) 12 October 2000 (2000-10-12) page 5, line 9 page 48 -page 50; claim 1 ---	7-15
Y	EP 0 419 210 A (PFIZER INC (US)) 27 March 1991 (1991-03-27) page 3, line 3 page 14 -page 15; claim 1 ---	7-15
Y	WO 97 10219 A (FUJISAWA (JP)) 20 March 1997 (1997-03-20) page 22, line 7,9 page 129 -page 135; claims 1-3 ---	7-15
Y	EP 0 251 536 A (FISONS PLC (GB)) 7 January 1988 (1988-01-07) page 5, line 42 page 16-17; claim 1 ---	7-15
Y	JP 2000 026430 A (TAISHO PHARM CO LTD (JP)) 25 January 2000 (2000-01-25) column 1 -column 4; claim 1 & PAJ abstract & WPI abstract ---	7-15
Y	US 5 210 091 A (NEUROSEARCH AS (DK)) 11 May 1993 (1993-05-11) column 1, line 53 - line 54 column 2, line 1 - line 39 ---	7-15
Y	US 5 039 806 A (AB HASSLE, (SE)) 13 August 1991 (1991-08-13) column 1, line 29 Spalte 1, Formel I ---	7-15
Y	EP 0 604 353 A (NEUROSEARCH AS) 29 June 1994 (1994-06-29) column 3, line 44 - line 45 column 25; claim 1 ---	7-15
Y	WO 01 47883 A (JAPAN TOBACCO INC) 5 July 2001 (2001-07-05) & EP 1 162 196 A1, 12 December 2001, (12-12-2001) page 2, paragraph 3 - paragraph 6; claims; examples ---	7-15
Y, P		
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07561

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 00213 A (MERCK & CO INC (US)) 4 January 2001 (2001-01-04) page 38, line 24 - line 27; claims; examples ---	7-15
Y	DE 199 00 355 A (MERCK PATENT GMBH) 13 July 2000 (2000-07-13) page 3, line 30 - line 33; claims; examples ---	7-15
Y	US 4 520 196 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CO (US)) 28 May 1985 (1985-05-28) Spalte 2, Formel (V) claims; examples ---	7-15
P,X	WO 01 51473 A (SCHERING AG (DE)) 19 July 2001 (2001-07-19) page 1, line 4-16 page 113 -page 117; claim 1 ---	7-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07561

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 19816915	A	21-10-1999	DE	19816915 A1		21-10-1999
WO 9507263	A	16-03-1995	DE	4330959 A1		16-03-1995
			WO	9507263 A1		16-03-1995
EP 0531883	A	17-03-1993	DE	4129603 A1		11-03-1993
			AU	657350 B2		09-03-1995
			AU	2217892 A		11-03-1993
			CA	2077577 A1		07-03-1993
			EP	0531883 A1		17-03-1993
			FI	923960 A		07-03-1993
			HU	61984 A2		29-03-1993
			IL	103053 A		04-08-1996
			JP	6025181 A		01-02-1994
			MX	9205064 A1		01-03-1993
			NO	923466 A		08-03-1993
			NZ	244211 A		21-12-1995
			PL	295818 A1		02-11-1993
			RU	2041211 C1		09-08-1995
			US	5434150 A		18-07-1995
			ZA	9206700 A		04-03-1994
US 5552426	A	03-09-1996		NONE		
WO 0059886	A	12-10-2000	AU	4055300 A		23-10-2000
			EP	1165518 A2		02-01-2002
			WO	0059886 A2		12-10-2000
			US	6358949 B1		19-03-2002
EP 0419210	A	27-03-1991	JP	1876018 C		07-10-1994
			JP	3109378 A		09-05-1991
			JP	6000759 B		05-01-1994
			AT	113586 T		15-11-1994
			CA	2025849 A1		23-03-1991
			DE	69013836 D1		08-12-1994
			DE	69013836 T2		23-03-1995
			DK	419210 T3		09-01-1995
			EP	0419210 A1		27-03-1991
			ES	2062395 T3-		16-12-1994
			IE	903408 A1		10-04-1991
			PT	95371 A		22-05-1991
			US	5141950 A		25-08-1992
WO 9710219	A	20-03-1997	EP	0863881 A1		16-09-1998
			WO	9710219 A1		20-03-1997
			JP	11513364 T		16-11-1999
EP 0251536	A	07-01-1988	AU	7465487 A		07-01-1988
			DK	319387 A		25-12-1987
			EP	0251536 A1		07-01-1988
			FI	872774 A		25-12-1987
			JP	63005082 A		11-01-1988
			NO	872625 A		28-12-1987
			NZ	220770 A		26-02-1990
			PT	85153 A , B		01-07-1987
			ZA	8704446 A		27-04-1988
JP 2000026430	A	25-01-2000		NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 02/07561

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5210091	A	11-05-1993		AT 163290 T AU 653816 B2 AU 1726792 A CA 2071793 A1 DE 69224448 D1 DE 69224448 T2 DK 520200 T3 EP 0520200 A2 ES 2113898 T3 FI 922905 A GR 3026467 T3 IE 921650 A1 JP 5186432 A NO 922475 A NZ 242951 A ZA 9204117 A		15-03-1998 13-10-1994 07-01-1993 25-12-1992 26-03-1998 10-06-1998 23-09-1998 30-12-1992 16-05-1998 25-12-1992 30-06-1998 30-12-1992 27-07-1993 28-12-1992 22-12-1994 31-03-1993
US 5039806	A	13-08-1991		AT 386825 B AT 43584 A AU 578891 B2 AU 2445684 A BE 898880 A1 CH 666892 A5 CY 1555 A DE 3404610 A1 DK 59184 A FI 840547 A FR 2543551 A1 GB 2134523 A ,B GB 2174988 A ,B IT 1177553 B JP 59181277 A LU 85209 A1 NL 8400446 A NO 840504 A NO 882001 A NZ 207102 A SE 8400688 A SE 8700498 A SE 8700499 A ZA 8401011 A		25-10-1988 15-03-1988 10-11-1988 16-08-1984 10-08-1984 31-08-1988 22-03-1991 16-08-1984 12-08-1984 12-08-1984 05-10-1984 15-08-1984 19-11-1986 26-08-1987 15-10-1984 12-09-1985 03-09-1984 13-08-1984 13-08-1984 30-09-1987 12-08-1984 10-02-1987 10-02-1987 26-09-1984
EP 0604353	A	29-06-1994		AT 167862 T AU 679697 B2 AU 5220193 A CA 2112081 A1 DE 69319413 D1 DE 69319413 T2 EP 0604353 A1 FI 935801 A JP 6293742 A NO 934759 A NZ 250477 A US 5441969 A ZA 9309528 A		15-07-1998 10-07-1997 07-07-1994 24-06-1994 06-08-1998 28-01-1999 29-06-1994 24-06-1994 21-10-1994 24-06-1994 26-07-1995 15-08-1995 08-08-1994
WO 0147883	A	05-07-2001		AU 2401701 A CN 1342145 T		09-07-2001 27-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0147883	A	CZ	20013424 A3	13-02-2002
		EP	1162196 A1	12-12-2001
		WO	0147883 A1	05-07-2001
		JP	2001247550 A	11-09-2001
		NO	20014134 A	22-10-2001
		TR	200103147 T1	21-06-2002
WO 0100213	A	04-01-2001	AU	5636900 A
			EP	1206265 A1
			WO	0100213 A1
DE 19900355	A	13-07-2000	DE	19900355 A1
US 4520196	A	28-05-1985	NONE	
WO 0151473	A	19-07-2001	AU	4233201 A
			WO	0151473 A1
			US	2002006948 A1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07561

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D235/26 C07D235/28 C07D235/30 A61K31/4184 A61P31/00
A61P37/06 A61P37/08 C07D401/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 16 915 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) Seite 7; Verbindungen 3,4 Seite 9 -Seite 11; Ansprüche 1-8,10-12 ---	7-15
X	WO 95 07263 A (SCHERING AG (DE)) 16. März 1995 (1995-03-16) Seite 10, 4. Absatz Seite 11 -Seite 15; Beispiele Seite 16; Anspruch 1 ---	7-15
X	EP 0 531 883 A (THOMAE GMBH (DE)) 17. März 1993 (1993-03-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 19, Zeile 46 Seite 22, Zeile 57 Seite 29 -Seite 47; Beispiele Seite 49 -Seite 52; Anspruch 1 ---	7-15
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besondaren Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erlinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erlinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

28. August 2002

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

09/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07561

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	US 5 552 426 A (LUNN WILLIAM H W ET AL) 3. September 1996 (1996-09-03) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 49 - Zeile 59 Spalte 2, Formel I Spalte 9 -Spalte 50; Beispiele ---	7-15
Y	WO 00 59886 A (NEUROGEN CO (US)) 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Seite 5, Zeile 9 Seite 48 -Seite 50; Anspruch 1 ---	7-15
Y	EP 0 419 210 A (PFIZER INC (US)) 27. März 1991 (1991-03-27) Seite 3, Zeile 3 Seite 14 -Seite 15; Anspruch 1 ---	7-15
Y	WO 97 10219 A (FUJISAWA (JP)) 20. März 1997 (1997-03-20) Seite 22, Zeile 7,9 Seite 129 -Seite 135; Ansprüche 1-3 ---	7-15
Y	EP 0 251 536 A (FISONS PLC (GB)) 7. Januar 1988 (1988-01-07) Seite 5, Zeile 42 Seite 16-17; Anspruch 1 ---	7-15
Y	JP 2000 026430 A (TAISHO PHARM CO LTD (JP)) 25. Januar 2000 (2000-01-25) Spalte 1 -Spalte 4; Anspruch 1 & PAJ abstract & WPI abstract ---	7-15
Y	US 5 210 091 A (NEUROSEARCH AS (DK)) 11. Mai 1993 (1993-05-11) Spalte 1, Zeile 53 - Zeile 54 Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 39 ---	7-15
Y	US 5 039 806 A (AB HASSLE, (SE)) 13. August 1991 (1991-08-13) Spalte 1, Zeile 29 Spalte 1, Formel I ---	7-15
Y	EP 0 604 353 A (NEUROSEARCH AS) 29. Juni 1994 (1994-06-29) Spalte 3, Zeile 44 - Zeile 45 Spalte 25; Anspruch 1 ---	7-15
Y	WO 01 47883 A (JAPAN TOBACCO INC) 5. Juli 2001 (2001-07-05) & EP 1 162 196 A1, 12 December 2001, (12-12-2001) Seite 2, Absatz 3 - Absatz 6; Ansprüche; Beispiele ---	7-15
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07561

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 00213 A (MERCK & CO INC (US)) 4. Januar 2001 (2001-01-04) Seite 38, Zeile 24 - Zeile 27; Ansprüche; Beispiele ---	7-15
Y	DE 199 00 355 A (MERCK PATENT GMBH) 13. Juli 2000 (2000-07-13) Seite 3, Zeile 30 - Zeile 33; Ansprüche; Beispiele ---	7-15
Y	US 4 520 196 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CO (US)) 28. Mai 1985 (1985-05-28) Spalte 2, Formel (V) Ansprüche; Beispiele ---	7-15
P,X	WO 01 51473 A (SCHERING AG (DE)) 19. Juli 2001 (2001-07-19) Seite 1, Zeile 4-16 Seite 113 -Seite 117; Anspruch 1 ---	7-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07561

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19816915	A	21-10-1999	DE	19816915 A1		21-10-1999
WO 9507263	A	16-03-1995	DE	4330959 A1		16-03-1995
			WO	9507263 A1		16-03-1995
EP 0531883	A	17-03-1993	DE	4129603 A1		11-03-1993
			AU	657350 B2		09-03-1995
			AU	2217892 A		11-03-1993
			CA	2077577 A1		07-03-1993
			EP	0531883 A1		17-03-1993
			FI	923960 A		07-03-1993
			HU	61984 A2		29-03-1993
			IL	103053 A		04-08-1996
			JP	6025181 A		01-02-1994
			MX	9205064 A1		01-03-1993
			NO	923466 A		08-03-1993
			NZ	244211 A		21-12-1995
			PL	295818 A1		02-11-1993
			RU	2041211 C1		09-08-1995
			US	5434150 A		18-07-1995
			ZA	9206700 A		04-03-1994
US 5552426	A	03-09-1996		KEINE		
WO 0059886	A	12-10-2000	AU	4055300 A		23-10-2000
			EP	1165518 A2		02-01-2002
			WO	0059886 A2		12-10-2000
			US	6358949 B1		19-03-2002
EP 0419210	A	27-03-1991	JP	1876018 C		07-10-1994
			JP	3109378 A		09-05-1991
			JP	6000759 B		05-01-1994
			AT	113586 T		15-11-1994
			CA	2025849 A1		23-03-1991
			DE	69013836 D1		08-12-1994
			DE	69013836 T2		23-03-1995
			DK	419210 T3		09-01-1995
			EP	0419210 A1		27-03-1991
			ES	2062395 T3		16-12-1994
			IE	903408 A1		10-04-1991
			PT	95371 A		22-05-1991
			US	5141950 A		25-08-1992
WO 9710219	A	20-03-1997	EP	0863881 A1		16-09-1998
			WO	9710219 A1		20-03-1997
			JP	11513364 T		16-11-1999
EP 0251536	A	07-01-1988	AU	7465487 A		07-01-1988
			DK	319387 A		25-12-1987
			EP	0251536 A1		07-01-1988
			FI	872774 A		25-12-1987
			JP	63005082 A		11-01-1988
			NO	872625 A		28-12-1987
			NZ	220770 A		26-02-1990
			PT	85153 A ,B		01-07-1987
			ZA	8704446 A		27-04-1988
JP 2000026430	A	25-01-2000		KEINE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07561

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5210091	A	11-05-1993	AT AU AU CA DE DE DK EP ES FI GR IE JP NO NZ ZA	163290 T 653816 B2 1726792 A 2071793 A1 69224448 D1 69224448 T2 520200 T3 0520200 A2 2113898 T3 922905 A 3026467 T3 921650 A1 5186432 A 922475 A 242951 A 9204117 A		15-03-1998 13-10-1994 07-01-1993 25-12-1992 26-03-1998 10-06-1998 23-09-1998 30-12-1992 16-05-1998 25-12-1992 30-06-1998 30-12-1992 27-07-1993 28-12-1992 22-12-1994 31-03-1993
US 5039806	A	13-08-1991	AT AT AU AU BE CH CY DE DK FI FR GB GB IT JP LU NL NO NO NZ SE SE SE ZA	386825 B 43584 A 578891 B2 2445684 A 898880 A1 666892 A5 1555 A 3404610 A1 59184 A 840547 A 2543551 A1 2134523 A ,B 2174988 A ,B 1177553 B 59181277 A 85209 A1 8400446 A 840504 A 882001 A 207102 A 8400688 A 8700498 A 8700499 A 8401011 A		25-10-1988 15-03-1988 10-11-1988 16-08-1984 10-08-1984 31-08-1988 22-03-1991 16-08-1984 12-08-1984 12-08-1984 05-10-1984 15-08-1984 19-11-1986 26-08-1987 15-10-1984 12-09-1985 03-09-1984 13-08-1984 13-08-1984 30-09-1987 12-08-1984 10-02-1987 10-02-1987 26-09-1984
EP 0604353	A	29-06-1994	AT AU AU CA DE DE EP FI JP NO NZ US ZA	167862 T 679697 B2 5220193 A 2112081 A1 69319413 D1 69319413 T2 0604353 A1 935801 A 6293742 A 934759 A 250477 A 5441969 A 9309528 A		15-07-1998 10-07-1997 07-07-1994 24-06-1994 06-08-1998 28-01-1999 29-06-1994 24-06-1994 21-10-1994 24-06-1994 26-07-1995 15-08-1995 08-08-1994
WO 01478^3	A	05-07-2001	AU CN	2401701 A 1342145 T		09-07-2001 27-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07561

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0147883	A			CZ 20013424 A3		13-02-2002
				EP 1162196 A1		12-12-2001
				WO 0147883 A1		05-07-2001
				JP 2001247550 A		11-09-2001
				NO 20014134 A		22-10-2001
				TR 200103147 T1		21-06-2002

WO 0100213	A	04-01-2001	AU	5636900 A		31-01-2001
			EP	1206265 A1		22-05-2002
			WO	0100213 A1		04-01-2001

DE 19900355	A	13-07-2000	DE	19900355 A1		13-07-2000

US 4520196	A	28-05-1985	KEINE			

WO 0151473	A	19-07-2001	AU	4233201 A		24-07-2001
			WO	0151473 A1		19-07-2001
			US	2002006948 A1		17-01-2002
